

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

10'2020

Том 60

ПРЕДИКТОРЫ УЯЗВИМОСТИ
КОРОНАРНЫХ БЛЯШЕК У БОЛЬНЫХ
СТАБИЛЬНОЙ ИБС

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ NT-PROBNP
ПРЕДИКТОРОМ С-С СОБЫТИЙ
У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ
ГЕМОДИАЛИЗЕ?N

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ
ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ
ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОГО ИМ (ДАННЫЕ
РЕГИСТРА REGATA)

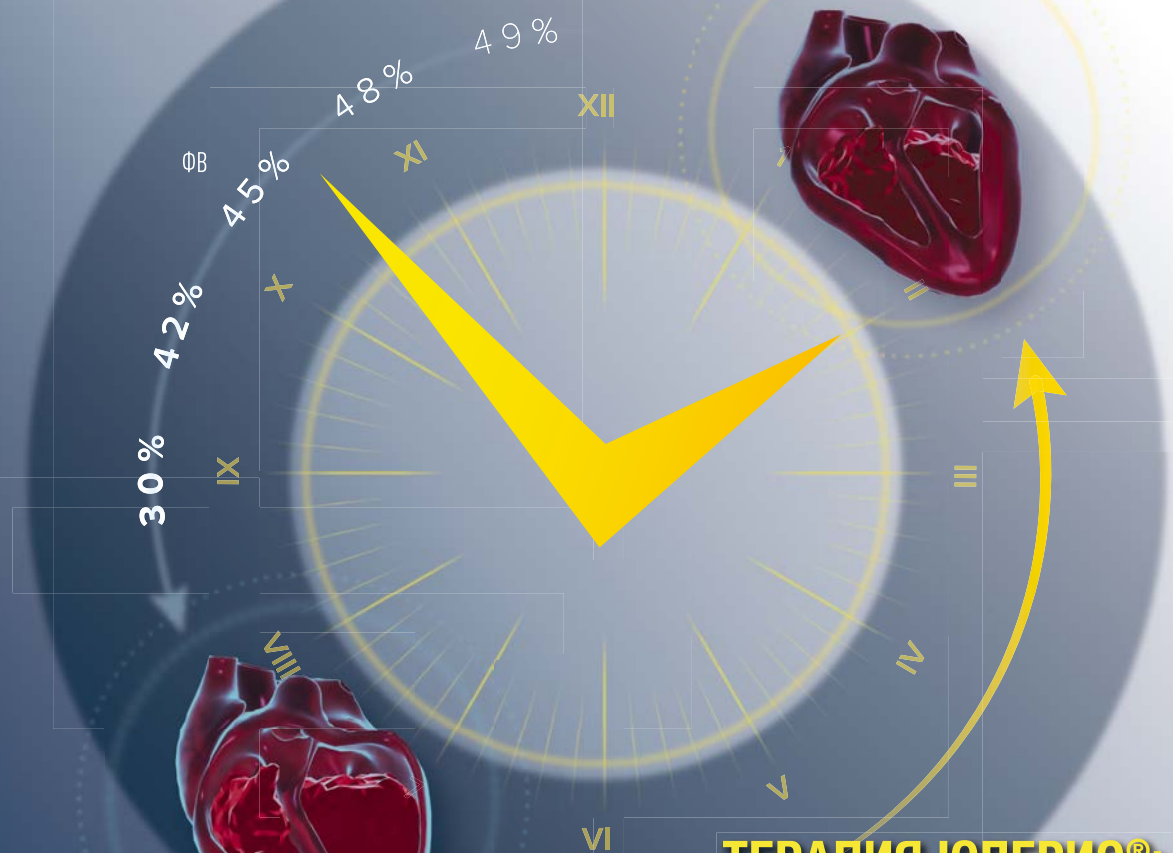
МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С АГ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ
НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
СТЕПЕНИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО
ЗАСТОЯ В ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ
С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФВ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ
КУПИРОВАНИЯ ОДСН

ВЛИЯНИЕ ОМАКОРА НА НЕИНВАЗИВНЫЕ
МАРКЕРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ
СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ
ЭТИОЛОГИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ ОНИКС)

ПРОФИЛАКТИКА
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАРДИОВЕРСИИ
И КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ФП: ОБЗОР ОСНОВНЫХ РКИ

ЮПЕРИО® ЗАПУСКАЕТ ОБРАТНОЕ^{1,2} РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА



**ТЕРАПИЯ ЮПЕРИО®:
+10%* В ГОД –
ВОЗМОЖНОСТИ РОСТА
ФРАКЦИИ ВЫБРОСА**

**ЮПЕРИО® – ОСНОВА ЖИЗНЕСПАСАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С ХСН С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ^{3,4}**

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

Познания к применению. Хроническая сердечная недостаточность (II-III класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации в отдел сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в сочетании с диуретиком и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или ингибитором рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Дозы (таблетки Максимальная суточная доза препарата составляет 200 мг [102,8 мг + 97,2 мг] в раз в сутки. Рекомендованная начальная доза препарата Олерон составляет 100 мг [51,4 мг + 48,6 мг] в раз в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Олерон следует увеличивать в два раза каждые 2 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг [102,8 мг + 97,2 мг] в раз в сутки. У пациентов, не получающих ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получающих эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Олерон следует в дозе 50 мг [25,7 мг + 24,3 мг] в раз в сутки с умеренным повышением дозы (указание увеличения дозы в раз 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Олерон возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. Препарату Олерону не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных по эффективности и безопасности. Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (CrCl 60–100 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (CrCl 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (CrCl <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендована начальная доза препарата составляет 50 мг в раз в сутки с соблюдением осторожности. Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс A по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести B по классификации Чайлд-Пью применение препарата Олерона возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема препаратов, содержащих алкоголь. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести C по классификации Чайлд-Пью, билирумина крови и холестерина. Препарату Олерону не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных по эффективности и безопасности. Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АПФ, т. е., в состав препарата входит валсартан.

Особые указания. Действия блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РААС), препарат Олерон и следует применять одновременно с другими АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Олерон возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены АПФ. Применение АПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Олерон. При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, существующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемия). Если у пациента наблюдаются симптомы артериальной гипотензии, лечение должно быть прекращено немедленно. Если у пациента отсутствуют симптомы артериальной гипотензии, то лечение можно возобновить на той же дозе. Если у пациента возникают клинически значимые ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Олерон. При применении препарата Олерон 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 Олерон следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекцию 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, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Олерон следует немедленно отменить и назначать надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Олерон 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 предыдущей терапии Олероном или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата Олерон возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема препаратов, вызвавших развитие ангионевротического отека. Применение препарата Олерон возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема препаратов, вызвавших развитие ангионевротического отека. Следует информировать пациентов с ограниченным редукционным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежного метода контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. Любопытство ребенка. Очень часто (10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–10%): гиперкалиемия, почечная недостаточность, диарея, головкокружение, повышение утомляемости, головная боль, озноб, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, конъюнктивит, анфидоксия).

Взаимодействие Одновременное применение противопоказано: Противопоказано одновременное применение препарата Олерон с саллицилат-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (CrCl <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов. Препарату Олерону не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Вероятно ингибитор АПФ следует применять не ранее, чем через 36 часов после последней дозы препарата Олерон. Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с саллицилатом противопоказано у пациентов с нарушениями функции почек (CrCl <30 мл/мин/1,73 м²). Следует избегать одновременного применения препарата Олерон с сульфидными препаратами (например, гидротиазид, фуросемид, амилорид), препаратами кальция (например, кальций, витамин D), препаратами железа (например, железо, витамин С), препаратами цинка (например, цинк), нистеридами, противопаразитарными средствами (НПВС), а также с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторы COX-2), ингибиторами DPP(IV), OATP(1B3), OATP(1B3) (например, ритонавир, зидовудин, цидовудин, ламивудин, MRP2 (например, ритонавир)). За более подробной информацией см. раздел «Инструкция по медицинскому применению препарата».

* увеличение ФВ с 27,3% до 37,5% ($p < 0,0001$) за год терапии Юпермо®

Ссылки: 1. Pandey A et al. *Cardiology Journal*, 2017, doi: 10.1161/circ.ajcp.2017.07.03. Одноцентровое исследование у пациентов с СНФб, продолжительность 1 год, n=60; 2. Januzzi J.J. et al. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2019.12821. PROVE-HF: многоцентровое проспективное органоцелевое открытое исследование у пациентов с СНФб, продолжительность исследования 52 недели, n = 794; 3. Клинические рекомендации по ишемической сердечной недостаточности МЗ РФ <http://cr.rsmninfra.ru/rf/recomend/134>; 4. McMurray J.J.V et al. *NEJM*, 2014; 371:993-1004; PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое событийно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с сердечной недостаточностью МЗ РФ; 5. Факторы риска и методы наблюдения 27 месяцев, n=8442

Сокращения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий
000 «Новалит Фалма» 2020 125315 Москва Ленинградский пр. д. 27, корпус 3 Тел.: 8 (495) 967 12 20 факс: 8 (495) 969 21 60

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

10'2020

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 ПИИ № 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 «КлинМед 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. А. 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 – Беграбекова 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)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задонченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галявич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	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)
		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. А. (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 18.10.2020. 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

Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19 <i>Ардашев А. В., Озерофф О., Сансалоне Р., Желяков Е. Г., Капато Р., Снежицкий В. А., Канорский С. Г., Абзалиева С. А., Беленков Ю. Н., Карпенко Ю. И., Пуоджюкина А., Сайганов С. А., Сантини А., Сперанса Р., Яковлева М. В., Колоцей Л. В.</i>	4
---	---

Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике <i>Бойцов С. А., Драпкина О. М., Зайратьянц О. В., Какорина Е. П., Самородская И. В.</i>	13
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Предикторы уязвимости коронарных бляшек у больных стабильной ишемической болезнью сердца <i>Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Ганюков В. И., Барбараиш О. Л.</i>	20
---	----

Прогностическая значимость параметров жесткости артериальной стенки в выявлении пациентов из группы очень высокого риска <i>Носов А. Е., Горбушина О. Ю., Власова Е. М., Алексеев В. Б.</i>	27
---	----

Включение ивабрадина в комплексное лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса <i>Бабушкина Г. В., Шайхлисламова Г. И.</i>	33
--	----

Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования <i>Гельцер Б. И., Шажгельдян К. И., Рублев В. Ю., Котельников В. Н., Кригер А. Б., Ширококов В. Г.</i>	38
---	----

Генетические варианты rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO ассоциированы с предрасположенностью к ишемической болезни сердца у русских жителей Центральной России <i>Бушуева О. Ю.</i>	47
---	----

Является ли N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе? <i>Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П.</i>	55
--	----

Management of radio-contrast allergy in radio-contrast allergic patients undergoing coronary angiography and intervention <i>Ahmet Çağrı Aykan, Duygun Altıntaş Aykan, Mahmut Tuna Katırcıbaşı, Sami Özgül</i>	62
Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА) <i>Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Драпкина О.М.</i>	66
Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности <i>Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Мильто И.В., Шанина Е.И., Ковальчук Е.В., Суслова Т.Е.</i>	73
Прогностическая ценность ультразвукового определения степени интерстициального застоя в легких у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка после купирования острой декомпенсации сердечной недостаточности <i>Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., Сиверина А.В., Рысев А.В., Гайворонский И.В., Ильина В.А., Шуленин К.С., Гайворонский И.Н.</i>	80
Влияние Омакора на НеИнвазивные марКеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС) <i>Мареев В. Ю., Мареев Ю. В.</i>	86

ОБЗОРЫ

Профилактика тромбоэмболических осложнений при проведении кардиоверсии и катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий: обзор основных рандомизированных исследований <i>Ионин В. А.</i>	99
Выбор приоритетов в современных сравнительных исследованиях: «превосходящая эффективность» против «не уступающей эффективности». Причины и последствия <i>Агеев Ф. Т., Яровая Е. Б.</i>	107
Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний <i>Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.</i>	113
Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца <i>Омаров Ю. А., Сухинина Т. С., Веселова Т. Н., Шахнович Р. М., Жукова Н. С., Меркулова И. Н., Певзнер Д. В., Терновой С. К., Староверов И. И.</i>	122
Коморбидность артериальной гипертензии и головной боли напряжения <i>Петрова М.М., Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.</i>	132

Ардашев А. В.^{1, 13}, Озерофф О.², Сансалоне Р.², Желяков Е. Г.^{1, 13}, Каппато Р.^{3, 4}, Снежицкий В. А.^{5, 13}, Канорский С. Г.⁶, Абзалиева С. А.^{7, 13}, Беленков Ю. Н.¹, Карпенко Ю. И.^{8, 13}, Пуоджюкина А.^{9, 13}, Сайганов С. А.^{10, 13}, Сантини Л.¹¹, Сперанса Р.², Яковлева М. В.^{12, 13}, Колоцей Л. В.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² Аргентинское общество аритмий (SADEC), Буэнос-Айрес, Аргентина

³ Европейское аритмологическое общество (ECAS)

⁴ Научно-исследовательский госпиталь Хуманитас, Милан, Италия

⁵ УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

⁶ ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

⁷ Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алма-Ата, Казахстан

⁸ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

⁹ Клиника кардиологии Каунасской медицинской академии Литовского медицинского университета наук здоровья, Каунас, Литва

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹¹ Госпиталь Джовани Батиста Грасси, Рим, Италия

¹² Клиника «Медэлект», Москва, Россия

¹³ Евразийская Аритмологическая Ассоциация (EURA)

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (EURA), АРГЕНТИНСКОГО ОБЩЕСТВА АРИТМИЙ (SADEC) И ЕВРОПЕЙСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА (ECAS) ПО ПРОВЕДЕНИЮ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Представлена информация о возможных проаритмических эффектах препаратов, используемых для лечения больных с коронавирусной инфекцией COVID-19, и особенностях терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца, получающих постоянную антиаритмическую терапию. Цель: предоставить информацию сотрудникам медицинских подразделений любого уровня и прежде всего первичного лечебного звена о возможных проаритмических эффектах препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции COVID-19, и особенностях терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца, получающих постоянную антиаритмическую терапию.

Ключевые слова Коронавирусная инфекция (COVID-19); антиаритмическая терапия; гидроксихлорохин; интервал QT; полиморфная желудочковая тахикардия torsades de pointes

Для цитирования Ardashev A.V., Oseroff O., Sansalone R., Zhelyakov E.G., Cappato R., Snezhitskiy V.A. et al. Recommendations for the Management of COVID 19 Patients Regarding Proarrhythmic Effects of Some Current Treatments, Specifically if These Patients Suffer From Arrhythmias, and for Those Receiving Antiarrhythmic Therapy. Eurasian Arrhythmology Association (EURA), Argentinean Society of Arrhythmias (SADEC), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). Kardiologia. 2020;60(10):4–12. [Russian: Ардашев А. В., Озерофф О., Сансалоне Р., Желяков Е. Г., Каппато Р., Снежицкий В. А. и др. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2020;60(10):4–12]

Автор для переписки Ардашев Андрей Вячеславович. E-mail ardashev@yahoo.com

1. Введение

Пандемия COVID-19 представляет собой серьезный вызов глобальной системе здравоохранения, поскольку количество инфицированных составляет миллионы, а препараты с убедительно доказанной клинической эффективностью в настоящее время отсутствуют [1]. Перечень лекар-

ственных средств предполагаемого позитивного действия у больных с COVID-19, применяемых не по назначению («off-label»), несмотря на отсутствие точных данных об их результативности, как правило, включает хлорохин/гидроксихлорохин, ингибиторы протеаз (обычно лопинавир-ритонавир) и азитромицин [2–4].

Одной из основных проблем при лечении этими препаратами является риск удлинения корригированного интервала QT (QTc) с развитием угрожающей жизни желудочковой тахикардии *torsades de pointes*. Такой риск может существенно повышаться у пациентов с COVID-19 из-за действия ряда факторов: прямого повреждения миокарда в результате воспалительного каскада или высвобождения цитокинов; острого коронарного синдрома по причине дестабилизации атеросклеротических бляшек, вызванной воспалением; повреждения микрососудистого русла вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза; прямого проникновения вируса в кардиомиоциты путем связывания с рецепторами ACE2; гипоксемии в сочетании с повышенными метаболическими потребностями сердца, что приводит к повреждению миокарда, сходному с инфарктом миокарда 2-го типа [5–7]. Во время COVID-19 риск удлинения интервала QTc может значительно возрасти на фоне предрасполагающей или проходящей брадикардии, а также при одновременном приеме удлиняющих интервал QTc препаратов и/или электролитном дисбалансе (гипокалиемия, гипомagneмизация). С одной стороны, COVID-19 (лихорадка, гипоксия, адренергический тонус и др.) провоцирует нарушения ритма сердца, для лечения которых применяются антиаритмические препараты, с другой – пациенты могут получать ранее назначенную противоаритмическую фармакотерапию, к которой добавляют средства, предположительно эффективные при COVID-19. Суммарное влияние комбинации указанных препаратов на продолжительность интервала QTc у пациентов с COVID-19 способно оказаться значительно более выраженным. В подобной ситуации врачебные решения окажутся эффективными и безопасными только при обязательном учете пользы и риска взаимодействий лекарств.

Данные о потенциальном взаимодействии экспериментальной терапии при COVID-19 в отношении риска удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии *torsade de pointes* доступны на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>

2. Оценка длительности интервала QT

Интервал QT – это временной отрезок электрокардиограммы (ЭКГ) от начала зубца Q до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. Удлинение интервала QT на 12-канальной ЭКГ ассоциировано с развитием синкопальных состояний и высоким риском внезапной смерти вследствие развития желудочковой тахикардии *torsades de pointes*.

Torsades de pointes – полиморфная желудочковая тахикардия, для которой характерно частое и неравно-

мерное волнообразное изменение амплитуды комплексов QRS, что при затяжных эпизодах напоминает форму веретена. Удлинение интервала QT значительно увеличивает риск развития *torsades de pointes*, но эта зависимость не является линейной. Ряд исследований подтверждает, что у пациентов, перенесших *torsades de pointes*, продолжительность интервала QT сопоставима с величиной этого показателя у больных, у которых регистрировались лишь единичные желудочковые экстрасистолы [8]. Большинство эпизодов *torsades de pointes* купируются спонтанно, но всегда существует риск их трансформации в фибрилляцию желудочков, что обуславливает необходимость рассматривать данную форму тахикардии как прогностически крайне неблагоприятную [9] (рис. 1).

Согласно Рекомендациям АНА/ACCF/HRS по стандартизации и интерпретации ЭКГ интервал QT следует измерять во всех 12 отведениях ЭКГ, а в дальнейших расчетах использовать отведение с наибольшим значением интервала QT (обычно это отведение V₂ или V₃). Если длительность интервала QT в этом отведении превышает его длительность в других отведениях более чем на 40 мс, измерение может считаться ошибочным, и предлагается использовать значение QT в одном из стандартных отведений [10].

Известно, что продолжительность интервала QT непостоянна и находится в обратной зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС), что вызывает необходимость расчета QTc. Для расчета QTc традиционно используется введенная в практику в 1920 г. формула Bazett

$$(QTc = QT / \sqrt{RR}),$$

на смену которой предложено несколько десятков других формул, самыми распространенными из которых являются Fridericia, Framingham, Hodges и Spline (Rabkin) [11]. Нормальные и увеличенные значения интервала QT, рассчитанные с использованием этих формул, представлены в табл. 1.

Рисунок 1. Пароксизм *torsades de pointes* у 50-летнего пациента с синдромом удлиненного интервала QT

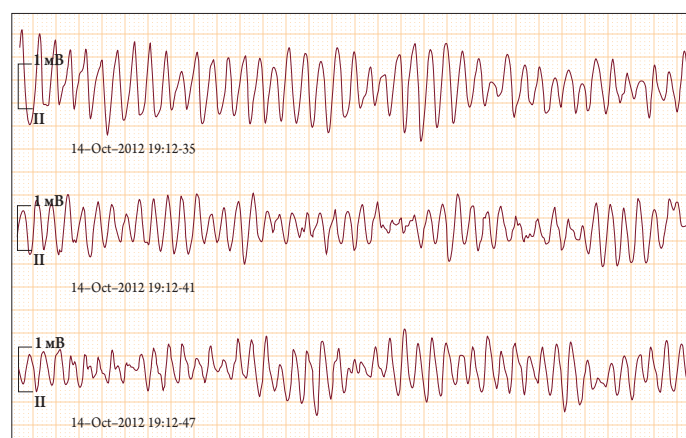


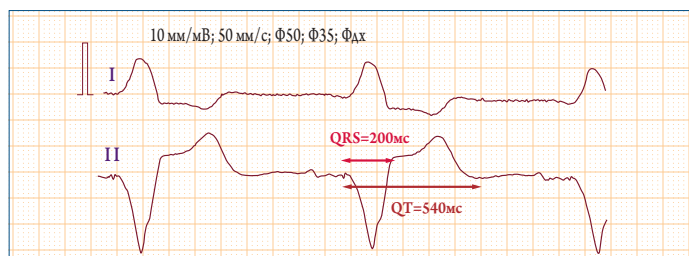
Таблица 1. Значения скорректированного интервала QT при использовании наиболее часто употребляемых формул для измерения QTc

Формула для измерения скорректированного интервала QT	Нормальный QTc, мс		Пограничный QTc, мс		Удлинённый QTc, мс	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$)	<430	<440	430–450	440–460	>450	>460
Fridericia ($QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$)	<429	<438	429–441	438–451	>441	>451
Framingham ($QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$)	<428	<438	428–440	438–450	>440	>450
Hodges ($QTc = QT + 105 / RR - 105$)	<428	<436	428–441	436–449	>441	>449
Spline-формула	<430	<430	430–442	430–442	>442	>442

Spline-формула: $QTc = 523,29 - 76,94B1(ЧСС) - 101,59B2(ЧСС) - 130,81B3(ЧСС) - 144,79B4(ЧСС) - 196,76B5(ЧСС) - 231,01B6(ЧСС) - 247,84B7(ЧСС) + 9,35f \cdot \text{женский пол} + 0,18 \cdot \text{возраст}$, где $B1(x), \dots, B7(x)$ – это 7 ортогональных базисных функций b-сплайна, позволяющих устанавливать нелинейную регрессионную связь между ЧСС и QT.

ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рисунок 2. ЭКГ 70-летней пациентки с имплантированным электрокардиостимулятором (DDD=60), постоянная желудочковая стимуляция с базовой частотой 60/мин



Затруднения возникают при оценке интервала QT у пациентов с замедлением внутрижелудочкового проведения: при блокадах ножек пучка Гиса, а также при желудочковой электростимуляции. Продолжительность интервала QT у таких пациентов увеличена за счет расширения комплекса QRS, но это не должно автоматически относить их к группе пациентов с высоким риском развития аритмии. При расчете продолжительности интервала QT в подобной ситуации наиболее удобна формула Bogossian

$QTc = QT_{\text{БАНПГ/ЭКС}} - 50\% \times QRS_{\text{БАНПГ/ЭКС}}$, либо формула

$$QTc = QTc - (QRS - 100 \text{ мс}),$$

где БАНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, ЭКС – электрокардиостимуляция.

Так, интервал QT у пациентки с постоянной желудочковой стимуляцией (с базовой частотой 60/мин) на ЭКГ, представленной на рис. 2, превышает 500 мс, однако значительную его часть составляет деформированный комплекс QRS. При использовании формулы Bogossian

$$QTc = 540 - (200 \times 50\%) = 440 \text{ мс},$$

что находится в пределах нормы.

3. Оценка тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19

Оценка тяжести проводится путем совокупной оценки выраженности симптоматики, клинических данных, рентгенологической картины. Тяжесть поражения лег-

ких на компьютерной томограмме коррелирует с тяжестью заболевания, поэтому представляется рациональным проводить оценку вовлеченности легочной ткани.

О легком течении заболевания свидетельствует наличие не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла», в среднем – более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» и о тяжелом – уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации или диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями [12].

4. Назначение препаратов для лечения COVID-19, удлиняющих интервал QT, у пациентов, ранее не получавших антиаритмическую терапию

4.1. Категория низкого риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов

Согласно протоколу, опубликованному клиникой Мейо 25 марта 2020 г., к этой группе пациентов могут быть отнесены больные COVID-19 с длительностью интервала QTcBazett <470 мс для мужчин, <480 мс для женщин и <460 мс для детей младше 17 лет без сопутствующих факторов риска (ФР):

- подтвержденный врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- удлинение интервала QT в ответ на прием лекарственного препарата в анамнезе;
- постоянный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (антиаритмические, антидепрессанты и т. п.);
- использование в терапии COVID-19 препарата лопинавир/ритонавир;
- структурное заболевание сердца;
- брадикардия (ЧСС менее 50/мин);
- гипокалиемия (уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л);
- хроническая почечная или печеночная недостаточность.

Рисунок 3. Алгоритм действий при назначении гидроксихлорохина с учетом продолжительности интервала QT и факторов риска (ФР) возникновения torsades de pointes (Algorithm of actions when prescribing hydroxychloroquine, taking into account the duration of the QT interval and risk factors (RF) for the occurrence of torsades de pointes)



Считается, что такие пациенты имеют низкую вероятность возникновения желудочковых нарушений ритма, и гидроксихлорохин (или иной препарат, удлиняющий интервал QT) может быть назначен им непосредственно после записи ЭКГ с расчетом скорректированного интервала QT [13]. Если на фоне введения гидроксихлорохина на следующий день на ЭКГ наблюдается интервал QT более 500 мс или появляется желудочковая экстрасистолия, использование гидроксихлорохина целесообразно прекратить (рис. 3, 4).

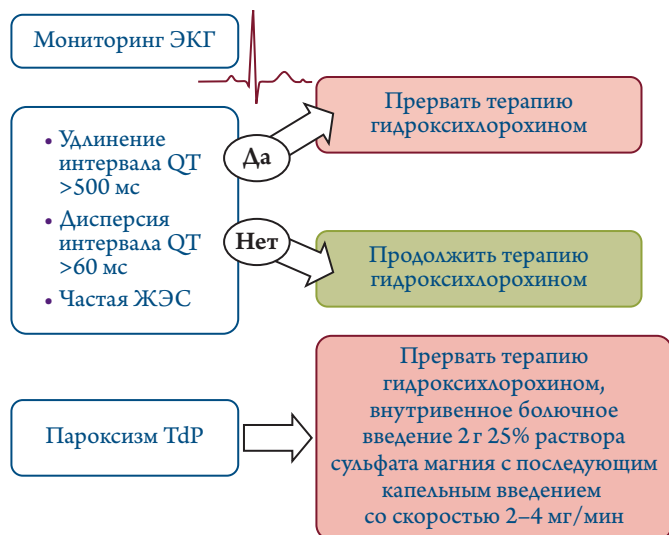
4.2. Категория умеренного риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов

К группе умеренного риска развития желудочковых аритмий должны быть отнесены пациенты с COVID-19 и удлинением интервала QT, не превышающим 500 мс, а также больные с сопутствующими ФР (см. пункт 4.1.). У таких пациентов должны быть предприняты усилия для коррекции сопутствующих электролитных аномалий (прежде всего гипокалиемии). При легком течении COVID-19 (наличие не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла») следует отменить любые препараты, удлиняющие интервал QT, но не имеющие существенного значения для ока-

зания симптоматической помощи пациенту (антиагрегганты, седативные препараты и т. п.). Так, у более молодых пациентов с легкими проявлениями COVID-19 и существенным удлинением интервала QT целесообразно отказаться от лечения, так как риск развития угрожающей аритмии может перевесить риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19.

Однако при среднетяжелом (более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла») и тяжелом (уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации или диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями) течении, а также у более пожилых пациентов (60–65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, дисфункция почек, ожирение, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность) польза от назначения препаратов, удлиняющих QTc, может превышать риск возникновения желудочковых аритмий. В таких случаях после макси-

Рисунок 4. Алгоритм действий при назначении гидроксихлорохина в зависимости от данных мониторинга ЭКГ



ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; TdP – torsades de pointes (полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»).

мальной коррекции ФР следует рассмотреть назначение этих препаратов, включая гидроксихлорохин, с последующим мониторингом ЭКГ через каждые 2–4 ч после назначения (см. рис. 3). К схеме терапии можно добавить бета-адреноблокатор (предпочтительнее надолол) в терапевтической дозе. Если при этом на ЭКГ наблюдается удлинение интервала QT более 500 мс либо увеличение дисперсии интервала QT более 60 мс, или появляется желудочковая экстрасистолия, использование этих препаратов также целесообразно прекратить (см. рис. 4).

4.3. Категория высокого риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов

Пациенты с интервалом QTc, превышающим 500 мс (с QRS ≤ 120 мс), подвергаются повышенному риску еще большего удлинения интервала QT и возникновения полиморфной желудочковой тахикардии. Решение о назначении терапии, удлиняющей интервал QT, например гидроксихлорохином, в подобной ситуации должно оставаться за консилиумом врачей с обязательным участием кардиолога. В случае принятия решения о назначении терапии, удлиняющей интервал QT у таких пациентов, следует обеспечить возможность постоянного мониторингирования ЭКГ всеми доступными средствами (прикроватный монитор, носимые регистраторы, включая гаджеты) и незамедлительного применения автоматического наружного дефибриллятора, а значит предусмотреть возможность его размещения в непосредственной близости от пациента (см. рис. 3).

4.4. Комбинированное назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, и риск развития аритмогенного и проаритмического эффектов

Актуальным является вопрос о возможности сочетанного назначения двух и более препаратов, удлиняющих интервал QT (например, гидроксихлорохина и азитромицина). В ряде исследований комбинации препаратов, удлиняющих интервал QTc, не вызывали большей степени удлинения интервала QTc, чем прием одного препарата (например, домперидон и ондансетрон) [14, 15]. Однако в недавнем исследовании A. Meid и соавт. [16] сделан вывод о том, что препараты с подтвержденным (но не с вероятным или условным) риском развития torsades de pointes по классификации AZCERT оказывают аддитивное влияние на продолжительность фазы реполяризации [16]. Таким образом, при наличии ФР фатальной аритмии (см. ранее) целесообразно избегать назначения подобных комбинаций препаратов, а если это невозможно, то назначать их на максимально короткий срок, осуществляя постоянный мониторинг ЭКГ и уровня электролитов в крови. При легком течении COVID-19 (наличие не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла») следует по возможности избегать назначения любых препаратов, удлиняющих интервал QT. При среднетяжелом (см. выше раздел 3) и тяжелом течении, а также у более пожилых пациентов (60–65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений, польза от комбинированного назначения препаратов, удлиняющих интервал QTc, может превышать риск возникновения желудочковых аритмий. В таких случаях после максимальной коррекции ФР коллегиально, при обязательном участии и контроле кардиологов следует рассмотреть комбинированное назначение этих агентов.

Таблица 2. Шкала Tisdale

Фактор риска	Оценка, баллы
Возраст старше 68 лет	1
Женский пол	1
Лечение петлевым диуретиком	1
Уровень калия в сыворотке крови <3,5 ммоль/л	2
QTc при поступлении >450 мс	2
Острый период инфаркта миокарда	2
Сепсис	3
Острая или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность	3
Использование одного препарата, удлиняющего интервал QT	3
Использование 2 препаратов и более, удлиняющих интервал QT	6

Для расчета риска удлинения интервала QT у пациентов, находящихся в реанимационных отделениях, предлагаем использовать разработанную в 2013 г. шкалу Tisdale [17] (табл. 2).

Пациенты, набравшие менее 7 баллов, относятся к группе низкого риска лекарственно обусловленного удлинения интервала QT и ассоциированных с ним желудочковых аритмий, от 7 до 11 баллов – к группе умеренного риска, более 11 баллов – к группе высокого риска.

4.5. Практические рекомендации по назначению препаратов, удлиняющих интервал QT, для лечения пациентов с COVID-19, ранее не получавших антиаритмическую терапию

В настоящее время не существует доказанной эффективной терапии COVID-19, а ее влияние на другие заболевания, в частности нарушения ритма сердца, также остается неясным. Экспериментальные стратегии лечения пневмоний должны учитывать возможность удлинения интервала QT. Следует использовать дифференцированный подход при назначении лечения. При легком течении COVID-19 следует избегать назначения любых препаратов, удлиняющих интервал QT. При среднетяжелом и тяжелом течении, а также у более пожилых пациентов (60–65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений польза от назначения препаратов, удлиняющих QTc, может превышать риск возникновения желудочковых аритмий. Решение о назначении лечения в таких случаях должно быть индивидуализировано, а принятие решений о применении препаратов – строго коллегиальным.

На основании изложенных данных организационным и научным комитетами, а также Советом учредителей Европейской аритмологической ассоциации предлагаются к практическому клиническому использованию следующие рекомендации по назначению препаратов для лечения пациентов с COVID-19, ранее не получавших антиаритмическую терапию.

Рекомендации по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) и удлинением интервала QT

1. У каждого пациента с коронавирусной инфекцией (COVID-19) при поступлении необходимо выполнять запись стандартной ЭКГ с расчетом интервала QT и скорректированного интервала QT с использованием любой из предложенных для стандартизации формул.
2. Необходимо добиваться максимального устранения ФР удлинения интервала QT, осуществлять коррекцию электролитного обмена (особенно у пациентов с симптомами диареи), проводить ежедневный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

3. Необходимо отменить прием любых препаратов, удлиняющих интервал QT, но не являющихся жизненно необходимыми для пациента.
4. У пациентов с нарушениями внутрижелудочкового проведения и имплантированными внутрисердечными устройствами с постоянной желудочковой стимуляцией для устранения риска гиперкоррекции при вычислении скорректированного интервала QT следует использовать формулу Bogossian (или иную формулу, разработанную для подобных пациентов).
5. Стратификацию риска возникновения угрожающих жизни аритмий у пациентов, находящихся в стационарных отделениях, следует проводить с учетом длительности интервала QT и сопутствующих ФР; у пациентов, находящихся в отделении анестезиологии-реанимации – с использованием шкалы Tisdale; уровень риска учитывать при назначении терапии коронавирусной инфекции (COVID-19).
6. При возникновении пароксизма torsades de pointes применение гидроксихлорохина, азитромицина и иных препаратов, удлиняющих интервал QT, следует немедленно прекратить, для купирования использовать внутривенное болюсное введение 2 г 25% раствора сульфата магния с последующим капельным введением со скоростью 2–4 мг в минуту (класс показаний IIa).

5. Назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, у пациентов, получающих антиаритмическую терапию

Следует с осторожностью реализовывать экспериментальные стратегии лечения пневмоний, вызванных COVID-19, у пациентов, получающих антиаритмическую терапию. Потенциальный риск опасного взаимодействия антиаритмических препаратов и средств лечения COVID-19 в отношении возникновения желудочковой проаритмии вследствие удлинения интервала QT целесообразно подразделять на высокий (сочетанное назначение препаратов следует исключить), умеренный (требуются корректировка доз и тщательный мониторинг) и низкий (требуется корректировка доз, но тщательный мониторинг обычно не нужен). Имеющиеся данные о потенциальном взаимодействии экспериментальной терапии COVID-19 в отношении риска удлинения интервала QT и возникновения желудочковой тахикардии torsades de pointes доступны на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>

5.1. Высокий риск взаимодействия лекарств

Хлорохин/гидроксихлорохин имеет высокий риск взаимодействия с дофетилидом, соталолом, амиодароном, флекаинидом и мексилетином.

Азитромицин имеет высокий риск взаимодействия с дофетилидом, соталолом, амиодароном, флекаинидом, дизопирамидом и пропафеноном.

Лопинавир/ритонавир имеет высокий риск взаимодействия с дофетилидом, соталолом, амиодароном, дронадароном, флекаинидом и дизопирамидом.

5.2. Умеренный риск взаимодействия лекарств

Хлорохин/гидроксихлорохин имеет умеренный риск взаимодействия с хинидином, дизопирамидом, пропафеноном и дигоксином; низкий – с бета-адреноблокаторами и верапамилом.

Азитромицин имеет умеренный риск взаимодействия с бета-адреноблокаторами и дигоксином.

Лопинавир/ритонавир имеет умеренный риск взаимодействия с лидокаином, мексилетином, пропафеноном, хинидином, бета-адреноблокаторами, верапамилом, диалтиаземом и дигоксином.

5.3. Низкий риск взаимодействия лекарств

Тоцилизумаб имеет низкий риск взаимодействия с амиодароном и хинидином.

Нет данных об отрицательном кардиотропном взаимодействии рибавирина и ремдесвира со средствами фармакотерапии аритмий.

5.4. Тактика антиаритмического лечения пациентов с COVID-19

Выбор тактики антиаритмического лечения должен основываться на ранее разработанных клинических рекомендациях. С целью предотвращения ятрогенного удлинения интервала QTc и желудочковой тахикардии torsades de pointes при фармакотерапии COVID-19 разработаны специальные методические рекомендации [13]. Учитывая перечисленные риски и показания к применению отдельных антиаритмических препаратов при определенных нарушениях ритма сердца, можно предположить возможные варианты врачебной тактики применительно к COVID-19.

5.4.1. Рецидив фибрилляции/трепетания предсердий

Более вероятен при COVID-19, являющейся комплексным провоцирующим фактором (гипокалиемия, гипомagneмизм, метаболический ацидоз, применение добутамина и дофамина, аппаратная искусственная вентиляция легких, перегрузка объемом, повышение симпатического тонуса, воспаление, ишемия, бактериальная суперинфекция и повреждение миокарда), и ассоциируется с ухудшением прогноза [18].

При дестабилизации гемодинамики из-за возникновения фибрилляции/трепетания предсердий амиодарон является антиаритмическим препаратом выбора для восста-

новления и поддержания синусового ритма, однако его сочетания с гидроксихлорохином или азитромицином следует избегать. При рассмотрении возможности применения амиодарона предполагаемая польза от лечения должна превышать риск проаритмии из-за удлинения интервала QT. В затруднительной ситуации альтернативой амиодарону может являться электрическая кардиоверсия. У госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих противовирусное лечение, и имеющих рецидивирующие фибрилляцию/трепетание предсердий без гемодинамической нестабильности, прекращение приема антиаритмических препаратов (соталол, амиодарон, пропафенон, флекаинид) может являться предпочтительным. После их отмены показана терапия для контроля частоты желудочковых сокращений с помощью бета-адреноблокаторов (или верапамила, или диалтиазема) в отсутствие противопоказаний, в сочетании с дигоксином или без него с учетом лекарственного взаимодействия. После выздоровления от COVID-19 следует повторно оценить аргументы в пользу выбора контроля частоты желудочковых сокращений или восстановления и поддержания синусового ритма.

5.4.2. Дебют злокачественной желудочковой аритмии

При COVID-19 ее первое возникновение является маркером острого повреждения миокарда и может требовать более агрессивного иммуносупрессивного и противовирусного лечения. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и желудочковыми аритмиями в анамнезе COVID-19 может играть роль триггера желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков [7].

При *устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии* у пациентов, принимающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, особенно в случаях проведения искусственной вентиляции легких, должна рассматриваться электрическая кардиоверсия; при относительно стабильной гемодинамике у пациентов, получающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, можно рассматривать внутривенное введение прокаинамида или лидокаина; при структурном заболевании сердца и предсуществующем нарушении функции левого желудочка может рассматриваться внутривенное введение амиодарона (следует избегать его сочетания с гидроксихлорохином и азитромицином из-за влияния на продолжительность интервала QTc). Польза планируемого лечения должна превышать риск проаритмии из-за удлинения интервала QT.

У больных с тяжелой COVID-19 и *рецидивирующей устойчивой желудочковой тахикардией/рецидивирующей фибрилляцией желудочков* амиодарон является антиаритмическим препаратом выбора. Однако его комбинации с гидроксихлорохином и/или азитромицином

следует избегать, а польза от лечения должна превышать риск проаритмии из-за удлинения интервала QT. Целесообразны добавление бета-адреноблокаторов (например, эсмолола) и седация.

5.4.3. Профилактика желудочковой тахикардии *torsades de pointes* при COVID-19

Профилактика желудочковой тахикардии особенно актуальна при лечении удлиняющими интервал QT противовирусными лекарственными средствами (гидроксихлорохин и азитромицин) в сочетании с антиаритмическими препаратами (особенно соталолом), электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомагниемия), дисфункцией почек и/или брадикардией, особенно у женщин, пациентов с гипертрофией и/или сниженной функцией левого желудочка. Для предупреждения рецидива желудочковой тахикардии необходимо отменить все препараты, удлиняющие интервал QT, обеспечить уровень калия в сыворотке крови более 4,5 ммоль/л, ввести внутривенно сульфат магния, увеличить ЧСС путем отмены брадикардических агентов и, если потребуется, применить изопроterenол (противопоказан при синдроме врожденного удлинения интервала QT) или временную учащающую электрокардиостимуляцию.

6. Риск взаимодействия антибиотиков, применяемых для лечения COVID-19, с антиаритмическими препаратами

6.1. Риск возникновения *torsades de pointes*

Антибиотики из групп макролидов и фторхинолонов относятся к препаратам, вызывающим дозозависимое удлинение интервала QT и имеющим доказанный риск возникновения *torsades de pointes*, поэтому противопоказано их сочетанное назначение с антиаритмическими препаратами 1А класса, 1С класса (флекаинид) и III класса. Единичные случаи возникновения *torsades de pointes* описаны для метронидазола, ко-тримоксазола и пиперациллина-тазобактама, поэтому их сочетанное применение с указанными антиаритмическими препаратами нежелательно [19–22].

6.2. Воздействие на цитохром P450

Большая часть антиаритмических препаратов подвергается метаболизму в печени с помощью цитохрома P450, поэтому антибиотики, выступающие в роли индукторов или ингибиторов изоферментов этого цитохрома, влияют на концентрацию и эффекты антиаритмических препаратов.

Так, некоторые макролиды (кларитромицин, эритромицин и треолеандомицин) являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, и их назначение приводит к увеличению концентрации в плазме и учащению побочных эффектов метаболизирующихся с помощью этого изофермента пропафенона (проаритмические эффекты), верапамила и диалтиазема (гипотония, брадикардия, атриовентрикулярная блокада) [23]. Более безопасной альтернативой в подобных случаях может выступать азитромицин.

Ципрофлоксацин как сильный ингибитор изофермента CYP1A2 повышает концентрацию мексилетина в плазме крови и увеличивает риск развития его побочных эффектов (головокружение, тремор, проаритмогенные эффекты) [24], поэтому альтернативным вариантом может послужить назначение другого антибиотика из группы фторхинолонов.

Рифампицин, рассматриваемый в качестве потенциального средства для терапии COVID-19, являясь индуктором изофермента CYP2D6, ускоряет метаболизм, снижает концентрацию в плазме и терапевтические эффекты мексилетина, пропафенона, этагизина, аллапинина, липофильных бета-адреноблокаторов (карведилол, метопролол, пропранолол), амиодарона, соталола, верапамила и диалтиазема [25], что ограничивает возможность его применения у пациентов, получающих антиаритмическую терапию.

6.3. Иные эффекты антибиотиков

Полипептидный антибиотик линезолид, используемый в терапии вторичных инфекций у пациентов с COVID-19, имеет свойства слабого ингибитора моноаминоксидазы, что при сочетанном назначении с бета-адреноблокаторами может приводить к развитию ортостатической гипотензии вследствие функционального блока симпатических нейротрансмиттеров, поэтому при подобной комбинации препаратов следует проводить мониторинг артериального давления, особенно в первую неделю лечения.

Сочетанное применение линезолида и амиодарона повышает риск развития и прогрессирования периферической полинейропатии, особенно у пациентов с сахарным диабетом и в возрасте старше 60 лет, поэтому нежелательно их длительное сочетанное применение.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.07.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
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. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(4):105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
4. 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
5. Lala A, Johnson KW, Russak AJ, Paranjpe I, Zhao S, Solani S et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *Cardiovascular Medicine*. preprint. DOI: 10.1101/2020.04.20.20072702 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.20.20072702>]. 2020.
6. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;CIRCULATIONAHA.120.047549. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
7. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e201017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
8. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T–U Waves Precede Torsades de Pointes in Long QT Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(2):143–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.043
9. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. Long QT syndrome. Part 2. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(5):533–41. [Russian: Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Синдром удлиненного интервала QT. Часть 2. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(5):533–41]. DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-5-533-541
10. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):982–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.014
11. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1):99–105. [Russian: Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019;17(1):99–105]. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105
12. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Zhejiang University School of Medicine;2020. - 68 p. [Av. at: http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/03/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf]
13. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(6):1213–21. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024
14. Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Démolis JL, Funck-Brentano C. Droperidol and Ondansetron-induced QT Interval Prolongation: A Clinical Drug Interaction Study. *Anesthesiology*. 2008;109(2):206–12. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817fd8c8
15. Hreiche R, Plante I, Drolet B, Morissette P, Turgeon J. Lengthening of Cardiac Repolarization in Isolated Guinea Pigs Hearts by Sequential or Concomitant Administration of Two IKr Blockers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100(6):2469–81. DOI: 10.1002/jps.22437
16. Meid AD, Bighelli I, Mächler S, Mikus G, Carrà G, Castellazzi M et al. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2017;7(12):251–64. DOI: 10.1177/2045125317721662
17. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(4):479–87. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
18. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
19. Albert RK, Schuller JL. Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(10):1173–80. DOI: 10.1164/rccm.201402-0385CI
20. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pann CA, Bangalore HS, Allred G et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgraduate Medicine*. 2017;129(7):715–24. DOI: 10.1080/00325481.2017.1362938
21. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F. QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes Due to a Coadministration of Metronidazole and Amiodarone. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(5):472–3. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.09348.x
22. Wiener I, Rubin DA, Martinez E, Postman J, Herman MV. QT prolongation and paroxysmal ventricular tachycardia occurring during fever following trimethoprim-sulfamethoxazole administration. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*. 1981;48(1):53–5. PMID: 6970886
23. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Canadian Medical Association Journal*. 2011;183(3):303–7. DOI: 10.1503/cmaj.100702
24. Labbe L, Robitaille NM, Lefez C, Potvin D, Gilbert M, O’Hara G et al. Effects of Ciprofloxacin on the Stereoselective Disposition of Mexiletine in Man: Therapeutic Drug Monitoring. 2004;26(5):492–8. DOI: 10.1097/00007691-200410000-00006
25. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(1):1–12. DOI: 10.1185/03007995.2012.747952

Бойцов С.А.¹, Драпкина О.М.², Зайратьянц О.В.³, Какорина Е.П.⁴, Самородская И.В.²

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

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

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ Институт лидерства и управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике

Для организации медицинской помощи в системе здравоохранения важно знать потребность в объемах ее отдельных видов, в том числе количестве госпитализаций и используемых дорогостоящих технологий. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями синдром сердечной недостаточности (СН) часто определяет тяжесть состояния и прогноз, но, являясь осложнением основного заболевания, он не попадает в статистические отчеты и счета за оказание медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования. В данной статье представлены проблемы оценки распространенности и смертности от СН в различных странах и согласованная позиция авторов по вопросам подходов к кодированию СН в информационных системах, обеспечивающих учет заболеваемости и смертности.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; распространенность; госпитализация; смертность; кодирование; МКБ

Для цитирования Boytsov S.A., Drapkina O.M., Zayratyants O.V., Kakorina E.P., Samorodskaya I.V. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. *Kardiologiia*. 2020;60(10):13–19. [Russian: Бойцов С.А., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В., Какорина Е.П., Самородская И.В. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(10):13–19]

Автор для переписки Самородская Ирина Владимировна. E-mail: samor2000@yandex.ru

Определение необходимых ресурсов и механизмов их эффективного использования для решения задач повышения качества и доступности оказания медицинской помощи является ключевым в планировании здравоохранения. Для выяснения потребностей населения в различных видах медицинской помощи или спроса на медицинские услуги принято изучать распространенность отдельных патологических состояний.

При многих заболеваниях синдром сердечной недостаточности (СН) определяет тяжесть состояния пациента и прогноз, в то время как основное заболевание, которое привело к СН, не во всех случаях требует лечения, да оно и не всегда возможно. В связи с этим, несмотря на значимость проблемы учета числа пациентов с разными формами СН и количества их госпитализаций, большинство случаев лечения таких пациентов не попадает в статистические отчеты и счета за оказание медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования (ОМС). В то же время действующая система статистического учета, с точки зрения авторов, позволяет определить значительную часть необходимых показателей при условии коррекции существующих подходов.

Целью данной статьи явилось представление проблем оценки распространенности и смертности от СН, а также согласованной позиции авторов по вопросам подходов к кодированию СН в информационных системах, обеспечивающих учет заболеваемости и смертности.

Распространенность и заболеваемость СН

Для оценки распространенности заболеваний и их осложнений в зависимости от поставленных целей должны использоваться различные подходы. Следует обратить внимание, что понятия «распространенность» и «заболеваемость» имеют разное толкование в России и других странах. В России используются понятия:

- Общая заболеваемость – совокупность всех случаев заболеваний, как впервые выявленных, так и диагностированных в предыдущие годы, по поводу которых больные обратились за медицинской помощью в данном году.
- Первичная (впервые выявленная или собственно заболеваемость) – совокупность новых заболеваний. К ним относятся все случаи острых заболеваний (независимо от кратности их возникновения в течение данного календарного года) и хронических, диагностированных впервые в жизни.

Эти термины не идентичны терминам «распространенность» («prevalence») и «заболеваемость» («incidence»). Основная причина – разные подходы к оценке, казалось бы, одного явления. Prevalence (распространенность) – это доля пациентов, имеющих изучаемое заболевание (осложнение, симптом) в данный момент времени (или период времени, например, в течение 1 года). Теоретически распространенность рассчитывается при наличии информации об изучаемом явлении среди всего насе-

ления. Однако в медицине такой информации как правило нет. Incidence (заболеваемость), то есть частота новых случаев заболеваний, которые возникают в популяции в течение заданного периода. Incidence отражает темп появления изучаемого состояния за определенный период времени.

Данные о том, что СН страдает определенный процент населения страны, не помогут в ответе на вопрос какое количество конкретных ресурсов потребуется для организации медицинской помощи. Эпидемиологические исследования помогают понять масштаб проблемы в целом и в определенных популяционных группах, а регистры могут предоставить важную информацию об особенностях течения СН и существующей клинической практике. Однако такие исследования позволяют лишь весьма приблизительно оценить потребности в отдельных методах лечения на уровне населения страны или региона. Кроме того, в разных эпидемиологических исследованиях используются разные методологические подходы, что не позволяет получить сопоставимую для сравнения информацию. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016 г.) указывается, что распространенность СН составляет 1–2%, и приводятся ссылки на исследования, которые оценивают выборки, не являющиеся представительными для населения страны или региона [1–3]. Например, в исследовании Redfield M. M. с соавт. оценивалась частота СН в случайной выборке лиц (n=2042) старше 45 лет [4]. В Роттердамском исследовании оценивали частоту СН среди 7 983 участников старше 55 лет [5]. В исследовании EPICA изучали частоту СН среди 5434 пациентов, обратившихся за медицинской помощью к врачам общей практики [6], а van Riet E с соавт. – среди пациентов пожилого возраста [7]. В российских клинических рекомендациях по хронической СН указано, что ее распространенность в субъектах Российской Федерации составляет 7–10%, но источником информации тоже являлись исследования, проведенные в некоторых регионах России, с различающимися критериями включения участников [8]. Согласно публикуемой в журнале Circulation статистике Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update, распространенность СН в США составила 2,5% среди лиц старше 18 лет [9]. И это также данные, не основанные на общепопуляционном учете, они представляют аппроксимацию результатов нескольких когортных исследований.

Таким образом, как в странах Европы/США, так и в России исследования, оценивающие частоту СН, выполнены среди категории лиц с определенными возрастными характеристиками. Кроме того, в разных работах использовались разные критерии СН: часть исследований основаны на оценке наличия и степени выраженности СН по функциональным классам (ФК), другие – на ос-

новании данных о фракции выброса левого желудочка с или без оценки диастолической функции по данным эхокардиографии. Некоторые исследования выполнены с применением биомаркеров, тогда как в других наличие или отсутствие СН оценивалось только на основании опроса участников.

В абсолютном большинстве стран мира не проводится охватывающий все население учет заболеваемости (новых случаев в текущем году) и распространенности (все случаи среди населения) синдрома СН на основании МКБ-10 (коды I50.-). В Российской Федерации отчетные формы медицинских учреждений также не предусматривают такой учет отдельной строкой в учетно-отчетных документах, так как синдром СН не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой осложнение многих сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, все случаи заболеваний и их осложнений (даже если синдром СН по разным причинам указан вместо конкретного заболевания) с кодами I30-I51 суммируются в строку «другие болезни сердца». По данной группе отдельный учет предусмотрен для таких самостоятельных нозологических форм, как острый перикардит, острый и подострый эндокардит, острый миокардит, кардиомиопатия.

Госпитализация больных с СН

Учет числа случаев госпитализаций больных с СН (коды I50.-) отдельной строкой в учетно-отчетных формах в Российской Федерации также не предусмотрен. Это связано с тем, что СН всегда, что справедливо с медицинских позиций, рассматривается как осложнение основного или коморбидного заболевания (например, инфаркта миокарда, хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), кардиомиопатии, инфекционного эндокардита, миокардита, пороков сердца и др.). При госпитализации и выписке пациента из стационара в диагнозе в качестве основного заболевания указываются именно эти заболевания. Отчеты не предусматривают учет их осложнений, в частности СН, т.к. с помощью «бумажного» учета в силу очень большой трудоемкости это сделать практически невозможно и необходимо соответствующее программное обеспечение на основе персонифицированных данных.

Частично учет госпитализаций осуществляется в системе ОМС при оплате случаев медицинской помощи. Так, в Методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 21.11.2018 Минздрава России № 11–7/10/2–7543 и Федерального фонда ОМС № 14525/26–1/и) указано, что при оказании медицинской помощи в стационарных условиях при выборе клинико-статистической группы (КСГ) в качестве основного диагноза (состояния)

должна указываться и кодироваться причина госпитализации, а не основное заболевание. То есть, если человек госпитализирован по поводу СН, то в качестве причины госпитализации должен быть указан код СН. Но в различных регионах страны этот подход может реализовываться по-разному из-за того, что в качестве причины госпитализации, как правило, считается основное заболевание. В Москве в тарифах для оплаты медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках Территориальной программы г. Москвы (МГФОМС), используется код услуги 69140 (сердечная недостаточность). Величина тарифа составляет 52097 руб. 71 коп. [10]. В 2018 г. МГФОМС зарегистрировал более 43 тысяч случаев госпитализаций с кодом 69140. Насколько эти данные отражают реальную частоту госпитализаций по поводу развития или декомпенсации СН не ясно, поскольку не известно в каких случаях стационары указывают, а МГФОМС принимает к оплате, такой код при госпитализации (во всех случаях наличия СН или только при наличии определенных форм – острой и/или хронической СН, с учетом или без учета степени выраженности, этиологии и др.). В открытом доступе, как в стране в целом, так и по отдельным регионам, нет информации о соотношении числа госпитализируемых с числом госпитализаций (один пациент с СН может быть госпитализирован в течение года несколько раз).

В ряде стран для учета числа госпитализаций используют информационные системы, основанные на клинической модификации МКБ-10. Так, в США в течение последних лет число госпитализаций с СН в качестве основной причины ежегодно оставляет около 900 тыс., а количество госпитализаций по поводу других видов патологии, но с наличием СН в качестве состояния, осложняющего течение заболевания, значительно выше [9].

В таблице 1 представлена динамика частоты госпитализаций на 100 тыс. населения (нестандартизованные показатели) в связи с СН за 8 лет по данным Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) [11]. Обращает внимание значительная вариабельность частоты госпитализации между странами на фоне меньших различий в динамике этих показателей. Это может быть связано с различиями в распространенности СН, с качеством оказания медицинской помощи, влияющим на частоту госпитализаций, а также с использованием различных подходов к учету случаев госпитализации.

Таким образом, в России число госпитализаций с СН (по коду услуги) частично учитывается при компенсации затрат медицинскому учреждению при оказании медицинской помощи за счет средств ОМС. В ряде стран учет госпитализаций, связанных с СН, также осуществляется на основе компенсации затрат медицинским учреждениям по КСГ.

Смертность по причине СН

Значимость влияния СН на величину показателей смертности также неоднозначна. Многое зависит от подходов к определению первоначальной причины смерти (ППС), возможностей учета случаев смерти от множественных причин (МПС) и критериев оценки СН [12]. Показатели смертности населения региона или страны от отдельных причин, групп причин и классов основаны на принципах МКБ, и в большинстве стран учет осуществляется только на основании ППС. Часть исследователей, так же как практические врачи, патологоанатомы, эксперты в области МКБ, считают, что СН (коды I50.-) не может быть ППС, т.к. синдромы острой и хронической СН являются осложнением основного заболевания. В научных публикациях встречается термин «мусорные коды».

Таблица 1. Вариабельность и динамика частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью в ряде зарубежных стран (на 100 тыс. населения) за 2010–2017 годы по данным Организации экономического сотрудничества и развития (OECD), адаптировано из [11]

Страна/год	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Австрия	298,8	289,3	295,2	293,4	304,4	304	296	286,9
Германия	452	472	478,6	489,5	533,2	542,7	551,4	560,2
Франция	304,8	303	311,9	319,1	327,4	339	344	346,5
Великобритания	123,1	124,5	127,1	128,8	135,4	142,1	143,1	141,6
Канада	158,5	160,2	161,9	169,1	175,9	179,1	180,6	187,9
Финляндия	368,1	373,7	373	358,6	380,4	398	393,7	382,4
Израиль	151,3	146,1	155	148,6	162,6	163,6	157,7	167,5
Италия	357,4	349,9	345,7	341,4	337,9	330,5	326,5	319,1
Мексика	22	22,4	22,5	21,6	19,2	18,5	20,1	20
Турция	–	107,4	108,1	110	119,9	132,1	122,7	119,7
Япония	–	165,8	–	–	201,4	–	–	228,7
Австралия	208,9	209,9	212,9	213,9	219,9	233,5	239,3	–

И к таким кодам ряд авторов относят коды I50., как причину, не имеющую самостоятельного значения [13].

В то же время в 2017 г. в США зарегистрировано 80 тыс. смертей (то есть 3% от всех смертей) с кодами I50. – в качестве ППС, что противоречит рекомендациям МКБ, а любых упоминаний данного кода в любой строке I или II части медицинского свидетельства о смерти (МСС) было выявлено 340 тыс. случаев (причем по правилам МКБ код I50. – может быть только в строке «а» части I, то есть как непосредственная, но не ППС [14]. Возникает вопрос – неужели так много (80 тыс.) ошибок в статистике смертности в США? Ответа на него нет, поскольку чтобы разобраться в этом вопросе необходимо провести детальный анализ всего процесса – от момента установления причины смерти клиницистом, патологоанатомом или судебно-медицинским экспертом до момента кодирования и занесения информации в базу данных.

Другой вопрос, как относиться к научным публикациям, основанным на анализе баз данных, сформированных на основе кодов МКБ? Например, в 2014 г. опубликованы данные анализа смертности от СН в 7 европейских странах [15]. Анализировались данные МСС, в которых СН указана в качестве ППС, несмотря на то, что это свидетельствует о нарушении правил МКБ-10. Только во Франции, Великобритании и некоторых других странах есть возможность учитывать для анализа данные, занесенные как в строки «б» или «в» МСС (то есть о ППС), так и в строку «а» (то есть о непосредственных причинах смерти, где в соответствии с требованиями МКБ-10 может быть указан синдром острой или хронической СН). По мнению авторов статьи, трактовка таких данных имеет существенные ограничения, поскольку результаты зависят от качества оформления МСС, системы кодирования и изменений в классификации причин смерти. Исследователи совершенно справедливо указывают на то, что, если судить о частоте СН как причине смерти на основании информации в строках «б» или «в» МСС (то есть как о ППС), полученные данные могут быть занижены. Но, несмотря на все ограничения, по мнению исследователей снижение смертности от СН, по-видимому, представляет реальность.

Понимая, что в настоящее время корректных данных нет, мы решили представить текущую ситуацию на основании имеющихся данных. Для этого провели расчет на основании данных о численности населения и числе умерших, полученных по запросу из Росстата с использованием программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации от 30.09.2016 № 201666114). В Российской Федерации стандартизованный коэффициент смертности (СКС) от СН в 2013 г. составил 4,2/100 тыс., а в 2018 г. – 1,0/100 тыс. Наиболее вероятно, снижение связано с повышением качества оформления МСС и кодирования причин смерти. На рисунке 1

представлены значения СКС от СН как ППС по субъектам Российской Федерации. В ряде регионов случаи смерти от СН не зарегистрированы в качестве ППС, что правильно. В тоже время, случаи регистрации СН в качестве ППС в строгом соответствии с требованиями МКБ являются ошибочными.

Тем не менее требуется обсуждение некоторых положений тома 2 МКБ. В настоящее время в МКБ-10 правила определения ППС и места СН в МСС описаны в томе 2, но недостаточно ясно. Том 2 предназначен для «кодеровщиков» (подготовленных специалистов по медицинской статистике), а не для врачей, и в отсутствии единого для всех (клиницистов, патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов, «кодеровщиков») документа происходят вышеописанные в статье ситуации. Так, в томе 2 МКБ-10 (новый официальный русскоязычный перевод 2018 г. текста последней версии МКБ-10 предоставлен руководителем Сотрудничающего центра ВОЗ в Российской Федерации по проблемам МКБ) на стр. 66 указано, что «необходимо принять другие состояния сердца как очевидную причину СН» и далее представлены такие состояния. Например, когда в МСС указаны:

- СН и сахарный диабет (коды E10 – E14) – в качестве ППС надо указывать код E10 – E14;
- СН и кифосколиотическая болезнь сердца (код I27.1) – в качестве ППС надо указывать I27.1;
- СН и гипертоническая болезнь (коды I11.0, I13.0) – в качестве ППС надо указывать коды I11.0, I13.0;
- СН и ИБС (коды – I20 – I25) – в качестве ППС надо указывать и I20 – I25 «кроме случаев, когда указано в качестве терминального или острого, внезапного или другого подобным образом выраженного состояния малой длительности (менее 24 ч.)».

В данном разделе нет пояснений, следует ли вообще отказаться от кодов I50. – и как понимать случаи «терминального или острого, внезапного...состояния малой длительности». Возможно, когда установить причину СН (конкретного заболевания) было объективно невозможно, а вскрытие не проводилось? Следовательно, каждый специалист может толковать такие рекомендации так, как он это понимает.

На стр. 117 тома 2 приведены 2 примера.

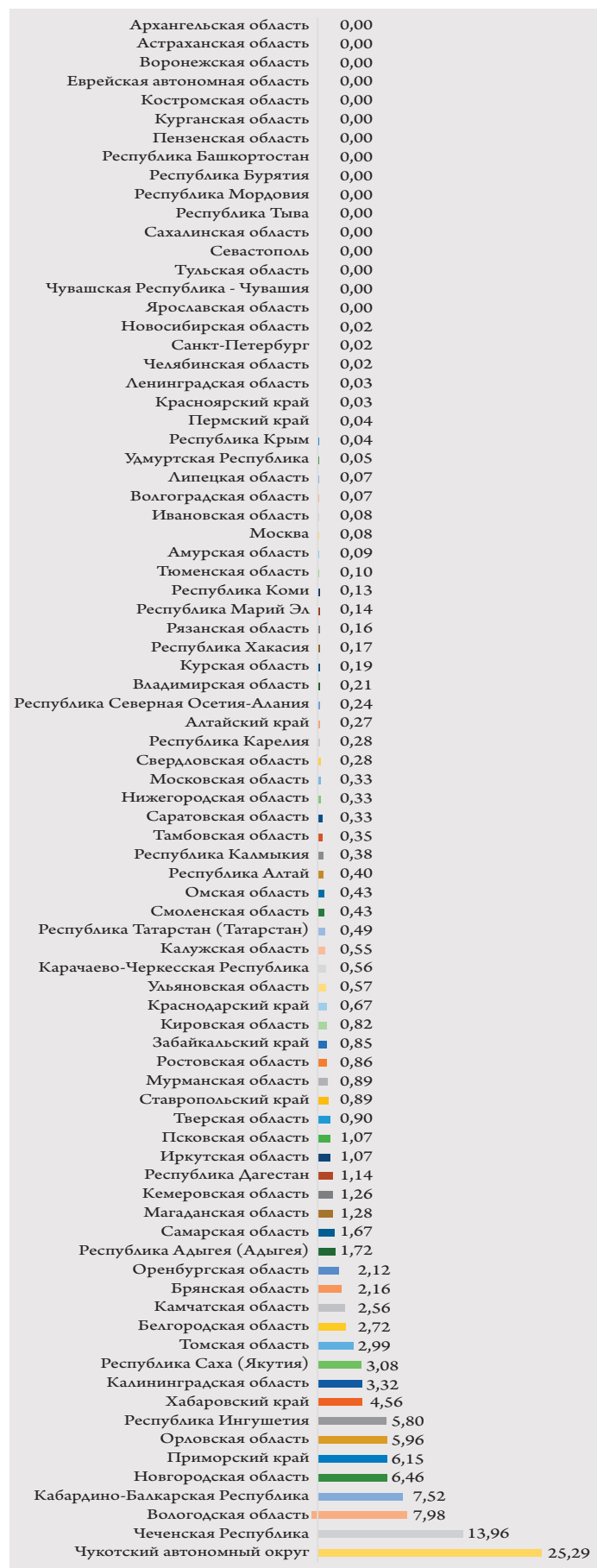
Пример 1. СН развилась вследствие ИБС. Кроме того, у пациента имеется сахарный диабет.

СН (код I50.9) необходимо указывать в строке «а». ИБС (код I25.9) указывается в строке «б». Соответственно сахарный диабет (код E14.9) – в строке «с».

Пример 2. СН развилась на фоне гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, у пациента имеются ИБС и сахарный диабет.

СН (код I50.9) необходимо указывать в строке (а). Гепатоцеллюлярная карцинома (C22.0) указывается в стро-

Рисунок 1. Значения стандартизованных коэффициентов смертности от синдрома сердечной недостаточности как первоначальной причины смерти в регионах РФ (2019 г.)



ке (b). ИБС – код I25.9 в строке (с). Сахарный диабет (код E14.9) – строка (d).

К данным примерам, особенно ко второму, у врачей может быть много вопросов. Во всяком случае, совершенно определено, ИБС не может быть причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы. Так же как сахарный диабет является фактором риска прогрессирования ИБС, но не причиной развития. Но, как указано в томе 2, эти правила применимы, если есть указания на связь между заболеваниями/состояниями, описываемую, как «вследствие», «вызвано», «поэтому». Кроме того, на стр. 31 тома 2 МКБ-10 указано, что «специалист, заполняющий свидетельство, должен также использовать клиническое понимание при заполнении этого свидетельства».

Следует учитывать, что на стр. 213 тома 2 указано, что «не нужно записывать в МСС механизм смерти, например, остановка сердца, нарушение дыхания или сердечная недостаточность». То есть подчеркнуты различия между СН как неспецифического элемента механизма та- натогенеза при самых разных заболеваниях и синдромов острой и хронической СН.

Согласованная позиция авторов

Статистический учет «синдрома СН» необходим для оценки потребности объемов медицинской помощи больным, госпитализированным в медицинскую организацию по поводу СН, или находящимся на диспансерном наблюдении по поводу СН, а также для принятия управленческих решений. Такой полноценный учет возможен при информатизации здравоохранения и полноценном заполнении МСС. Именно это планируется осуществить в процессе создания единой вертикально интегрированной медицинской информационной системы, а также при внедрении МКБ-11.

СН представляет собой синдром (острой или хронической СН с известными критериями клинической и морфологической диагностики) и является осложнением ряда заболеваний. Будучи не самостоятельным заболеванием, именно синдром СН в большом числе случаев объективно становится причиной госпитализации и/или является предметом диспансерного наблюдения. Формулировка диагноза в медицинской документации должна соответствовать правилам формирования полного клинического и/или патологоанатомического диагноза, но при этом СН должна учитываться (кодироваться) как причина госпитализации (в том числе при формировании счетов на оплату медицинской помощи в системе ОМС) в тех случаях, когда СН определяет тяжесть состояния, и лечение направлено преимущественно не на основное заболевание (ИБС, инфекционный эндокардит, кардиомиопатию и т.д.), а на купирование синдрома

СН (впервые возникшего или в результате декомпенсации имеющегося). В тех случаях, когда СН не определяет причину госпитализации, хотя и осложняет течение другого заболевания (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких и так далее), причиной госпитализации являются эти заболевания с указанием соответствующих кодов.

Необходимо внесение дополнительной строки в статистическую форму №14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» для учета случаев госпитализаций, обусловленных преимущественно острой/впервые возникшей или острой декомпенсацией хронической СН.

Необходимо внесение дополнений в раздел «Особенности формирования отдельных КСГ, объединяющих случаи лечения болезней системы кровообращения» методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования и создании нескольких КСГ для оплаты случаев диагностики и лечения синдрома СН с учетом тяжести и применяемых методов диагностики и лечения, а также случаев диагностики и лечения заболеваний, осложненных СН различной тяжестью (острый инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, пневмония и т. д.).

В качестве примеров можно привести следующие ситуации.

- Диагноз: ИБС. Нестабильная стенокардия. СН 1–2 ФК. Требуется определение тактики ведения. Причина госпитализации – ИБС.
- Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. СН 3–4 ФК, декомпенсация. Требуется купирование декомпенсации СН. Причина госпитализации – СН.
- Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия 3–4 ФК. Стентирование коронарных артерий 2 года назад. СН 3–4 ФК. Требуется проведение коронарографии и решение вопроса о тактике ведения. При выявлении новых стенозов коронарных

артерий или ишемии миокарда, причина госпитализации – ИБС.

- Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий. СН 3–4 ФК, декомпенсация. Требуется купирование декомпенсации СН. Причина госпитализации – СН.
- Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. СН 3–4 ФК. Требуется решение вопроса о возможности и целесообразности проведения радиочастотной абляции. Причина госпитализации – ИБС.

Безусловно, в нормативных документах/методических рекомендациях потребуются более детальное описание и определение КСГ, поскольку в разных ситуациях необходима будет разная тактика ведения пациента с различными расходами. Диагностика и лечение, которые потребуют инвазивных вмешательств, пребывания в отделении реанимации/интенсивной терапии, будут сопровождаться более высокими расходами и, соответственно, должны оплачиваться по более высокому тарифу, чем лечение пациента, которому потребуются только медикаментозная коррекция СН.

В случае смерти пациента, диагностированные клинически и/или морфологически на основании общепринятых критериев синдрома острой или хронической СН при первичной или вторичной патологии сердца, необходимо указывать в МСС как осложнение с соответствующими кодами I50. – исключительно в строке «а» части I. Однако недопустимо записывать их, не имея на то объективных доказательств. При этом важно дифференцировать синдромы СН с проявлениями СН в терминальном периоде различных заболеваний как одного из неспецифических механизмов смерти (танатогенеза), которые в МСС не выносятся по требованиям МКБ-10 [16–18].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.02.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boorsma EM, Rienstra M, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Residual confounding in observational studies: new data from the old DIG trial. *European Heart Journal*. 2019;40(40):3342–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz527
2. 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
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
4. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. DOI: 10.1001/jama.289.2.194
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2004;25(18):1614–9. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
6. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(4):531–9. DOI: 10.1016/S1388-9842(02)00034-X
7. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Horst H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion: Unrecognized HF in older persons with shortness of breath on exertion. *Euro-*

- pean Journal of Heart Failure. 2014;16(7):772–7. DOI: 10.1002/ejhf.110
8. 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: Мареєв 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
9. 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
10. Moscow city compulsory medical insurance Fund. Tariff agreement for 2020. Av. at: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2020>. [Russian: Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. Тарифное соглашение на 2020 год. Доступно на: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2020>]
11. OECD. Statistics. Health Care Utilisation: Hospital discharges by diagnostic categories. [Internet] Available at: <https://stats.oecd.org/>
12. Bytyci I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(1):63–8. DOI: 10.5152/akd.2014.5731
13. Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Population Health Metrics*. 2010;8(1):9. DOI: 10.1186/1478-7954-8-9
14. Center for Disease Control and Prevention. Underlying Cause of Death, 1999–2018 Request. [Internet] Available at: <https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>
15. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):234–9. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr182
16. Zayratyants O.V., Vasilyeva E.Yu., Mikhaleva L.M., Olenov A.S., Cherkasov S.N., Chernyaev A.L. et al. Rules for the formulation of pathoanatomic diagnosis, selection and coding of ICD-10 causes of death. Methodical recommendations No. 45–56. Av. at: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/search.html?phrase=&year=2019&group_id=33&type=0. 2019. [Russian: Зайратьянц О.В., Васильева Е.Ю., Михалева Л.М., Оленев А.С., Черкасов С.Н., Черняев А.А. и др. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Методические рекомендации № 45–56. Департамент здравоохранения города Москвы. 2019. Доступно на: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/search.html?phrase=&year=2019&group_id=33&type=0]
17. Zayratyants O.V. Improving in reliability of data on causes of death – an important condition for achievement of target indicators of decline in mortality from the separate reasons. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2018;4(3):4–9. [Russian: Зайратьянц О.В. Повышение достоверности данных о причинах смерти – важное условие для достижения целевых показателей снижения смертности от отдельных причин. *Судебная медицина*. 2018;4(3):4–9]
18. Ministry of Health of Russian Federation. Methodological recommendations for the final comparison of the clinical and pathological/forensic diagnoses. Age group: children/adults. MR 109. Av. at: <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP109.pdf>. 2019. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации по сопоставлению заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов. Возрастная группа: дети/взрослые. МР 109. 2019. Доступно на: <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP109.pdf>]

Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Ганюков В. И., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Предикторы уязвимости коронарных бляшек у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Цель	Выявить новые предикторы уязвимости атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (с-ИБС).
Материал и методы	В проспективное одноцентровое исследование включены 58 пациентов со с-ИБС. С целью выявления нестабильных бляшек всем больным было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов одной коронарной артерии, в которой отсутствовали значимые поражения по данным коронарографии. В качестве потенциальных предикторов уязвимости коронарных бляшек рассматривались показатели воспаления, дислипидемии и углеводного обмена.
Результаты	В 56 коронарных артериях выявлено 58 бляшек, из которых 12 (20,7%) были нестабильными. По морфологии уязвимые бляшки отличались от стабильных поражений большими размерами некротического ядра ($35,1 \pm 8,5\%$ против $24,0 \pm 13,2\%$; $p=0,008$), включениями кальция ($2,0 [1,0; 5,0]\%$ против $1,0 [0; 2,0]\%$; $p=0,006$) и меньшим содержанием фиброзного компонента ($54,9 \pm 10,2\%$ против $66,4 \pm 15,8\%$; $p=0,02$). Кроме того, уязвимые бляшки чаще сужали просвет артерии $>70\%$ по площади ($33,3\%$ против $2,2\%$; $p=0,0006$). По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и объемом кальция ($r=-0,4104$; $p=0,023$); положительная связь между уровнем глюкозы в крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста и липидным компонентом ($r=0,48198$; $p=0,033$); отрицательная связь между уровнем аполипопротеинов А и объемом кальция ($r=-0,4297$; $p=0,008$).
Заключение	Полученные данные демонстрируют высокую распространенность уязвимых бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со с-ИБС. При этом показатели дислипидемии (ЛВП, аполипопротеины А) коррелируют с объемом кальция, а уровень глюкозы в крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста – с липидным компонентом коронарной бляшки.
Ключевые слова	Нестабильная бляшка; виртуальная гистология внутрисосудистого ультразвукового исследования; тонкокапсульная фиброатерома; острый коронарный синдром
Для цитирования	Kochergin N.A., Kochergina A.M., Ganyukov V.I., Barbarash O.L. Predictors of Coronary Plaque Vulnerability in Patients with Stable Coronary Artery Disease. Kardiologiya. 2020;60(10):20–26. [Russian: Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Предикторы уязвимости коронарных бляшек у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2020;60(10):20–26]
Автор для переписки	Кочергин Никита Александрович. E-mail: nikotwin@mail.ru

Основной причиной острого коронарного синдрома (ОКС) в большинстве случаев является разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) в коронарной артерии (КА) [1]. Нестабильной (уязвимой) является бляшка, склонная к расслоению фиброзной покрышки с обнажением некротического ядра и активацией воспаления и тромбогенеза [2]. Структура АСБ и соответственно ее стабильность могут меняться в зависимости от различных факторов [3, 4]. В настоящее время особый интерес вызывает влияние углеводного обмена на морфологию АСБ в КА.

Выявление нестабильных атеросклеротических поражений в КА с помощью стандартной коронарографии не представляется возможным. В последнее время широкое развитие получили внутрисосудистые методы визуализации, которые позволяют провести морфологический

анализ АСБ, соответствующий гистологическим данным [2]. Использование виртуальной гистологии внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) способствовало выявлению и лучшему пониманию предикторов острых коронарных событий. Наибольшую прогностическую мощност в отношении риска неблагоприятных событий имеют нестабильные бляшки со стенозом по площади $>70\%$ и минимальным просветом $<4 \text{ мм}^2$ [5].

В настоящее время оптимальная медикаментозная терапия остается ключевым методом первичной и вторичной профилактики острых коронарных событий. Реваскуляризация миокарда уменьшает симптомы ишемии и улучшает качество жизни, но не всегда предотвращает развитие ОКС [6, 7]. Но, несмотря на проводимую терапию, сохраняется риск неблагоприятного исхода. Одной из ключевых задач практической кардиологии являются

оценка риска неблагоприятных исходов, выявление предикторов ОКС, а также разработка мер профилактики и обоснование оптимального лечения.

Цель исследования

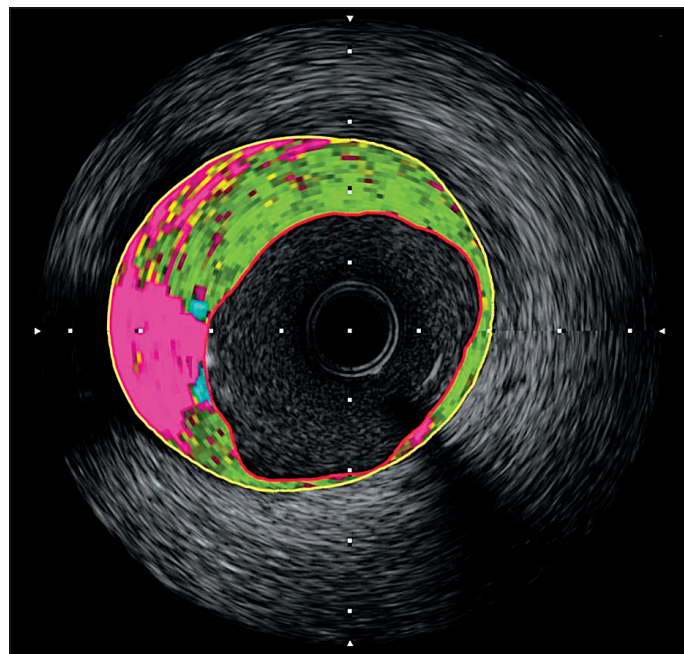
Цель исследования: выявить новые предикторы уязвимости АСБ в КА у больных со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование включали пациентов со с-ИБС, которым было показано стентирование одного коронарного сосуда. Из исследования исключали пациентов с ОКС. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Всем больным накануне индексного вмешательства проводили комплексное клиническое и лабораторное обследование, включающее антропометрические данные (индекс массы тела, окружности талии и бедер), факторы воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов); анализ липидного состава крови (общий холестерин, липопротеиды низкой – ЛНП и высокой плотности – ЛВП, триглицериды, аполипопротеины А и В); особое внимание уделяли показателям углеводного обмена независимо от наличия сахарного диабета – СД (уровень глюкозы в крови натощак, пероральный глюкозотолерантный тест – ПГТТ, гликированный гемоглобин и фруктозамин). Все представленные показатели рассматривали как потенциальные факторы, ассоциированные с уязвимостью атеросклеротических поражений коронарного русла.

С целью выявления уязвимых бляшек после стентирования гемодинамически значимого поражения целевого сосуда всем больным было выполнено ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой КА, в которой отсутствовали гемодинамически значимые поражения по данным коронарографии. В случае, если в артерии по ВСУЗИ не было выявлено стенозических изменений, внутрисосудистое исследование выполняли в другом нецелевом коронарном сосуде. Анализ данных ВСУЗИ проводили в поражениях со стенозированием просвета сосуда по площади на 40% и более в трех последовательных кадрах. Оценивали минимальную площадь просвета, площадь АСБ относительно просвета сосуда. Морфологию бляшки оценивали с помощью виртуальной гистологии ВСУЗИ. В структуре АСБ определяли 4 компонента: фиброзный (обозначается зеленым цветом), липидный (обозначается желтым цветом), некротическое ядро (обозначается розовым цветом) и включения кальция (обозначается голубым цветом). Вычисляли процентное соотношение всех

Рисунок 1. Тонкокапсульная фиброатерома



компонентов АСБ. Как нестабильную расценивали АСБ с крупным некротическим ядром (>10%), прилегающим к просвету КА (тонкокапсульная фиброатерома; рис. 1). Все внутрисосудистые ультразвуковые исследования выполняли на аппарате iLab с использованием виртуальной гистологии iMap. Автоматическая протяжка выполнялась со скоростью 0,5 мм/с.

Статистический анализ. Данные представлены в виде относительных величин, средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении или медианы с интерквартильным размахом ($Me [Lq; Uq]$) при распределении, отличном от нормального. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Качественные показатели сравнивали с использованием критерия Фишера, количественные – с помощью t-критерия Стьюдента. Простые линейные корреляции были рассчитаны путем определения коэффициента корреляции Пирсона. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0. Вероятность ошибки первого рода составляла 0,05.

Результаты

Исходная характеристика пациентов

В исследование включены 58 пациентов, средний возраст которых составил 60,4 года. Преобладали мужчины (65,5%); 60,3% пациентов были госпитализированы с диагнозом стабильной стенокардии II функционального класса. Все больные имели артериальную гипертензию; у 53 (91,4%) имелась избыточная масса тела или ожирение; 16 (27,6%) пациентов страдали СД 2-го типа; 11 (18,9%) больных активно курили на момент включе-

Таблица 1. Характеристика исследуемой выборки пациентов

Характеристика	Общая выборка пациентов (n=58)	Пациенты с нестабильными бляшками (n=12)	Пациенты со стабильными бляшками (n=46)	P
Возраст, годы, M±SD	60,4±6,6	59,6±6,5	60,9±6,7	0,55
Мужской пол, % (n)	65,5 (38)	66,6 (8)	65,2 (30)	0,93
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	31,3±5,3	31,9±5,8	31,2±5,2	0,69
Курение, % (n)	18,9 (11)	16,6 (2)	19,5 (9)	0,82
Гипертоническая болезнь, % (n)	100 (58)	100 (12)	100 (46)	1,0
Инсульт в анамнезе, % (n)	5,2 (3)	16,6 (2)	2,2 (1)	0,045
Фракция выброса левого желудочка, %, M±SD	61,4±11,5	63,8±7,4	60,8±12,4	0,43
Поражения коронарного русла, % (n):				
• однососудистое	25,8 (15)	25,0 (3)	26,1 (12)	0,94
• двухсосудистое	74,1 (43)	75,0 (9)	73,9 (34)	0,94
C-реактивный белок, мг/мл, Me [Lq; Uq]	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,5]	3,1 [3,0; 4,0]	0,26
Гиперхолестеринемия, % (n)	58,6 (34)	58,3 (7)	58,7 (27)	0,98
Липидограмма, M±SD:				
• общий холестерин, ммоль/л	4,6±1,4	4,8±1,2	4,6±1,4	0,65
• ЛНП, ммоль/л	2,8±1,2	2,8±1,1	2,9±1,3	0,80
• ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,25±0,4	1,1±0,3	0,16
• триглицериды, ммоль/л	1,8±1,3	1,9±1,2	1,8±1,1	0,78
• аполипопротеин А, ммоль/л	1,8±0,3	1,8±0,3	1,8±0,3	1,0
• аполипопротеин В, ммоль/л	1,0±0,4	1,0±0,4	1,1±0,5	0,52
• индекс атерогенности	3,3±1,6	3,2±1,8	3,3±1,6	0,85
Сахарный диабет 2-го типа, % (n)	27,6 (16)	25,0 (3)	28,3 (13)	0,28
Показатели углеводного обмена, Me [Lq; Uq]:				
• уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	6,1 [5,4; 7,0]	5,9 [5,3; 6,4]	6,3 [5,4; 7,1]	0,89
• уровень глюкозы в крови после ПГТТ, ммоль/л	5,6 [4,9; 7,4]	5,6 [4,9; 6,2]	6,1 [5,0; 7,8]	0,31
• гликированный гемоглобин, %	5,7 [5,0; 6,3]	5,2 [4,9; 5,7]	5,8 [5,1; 6,5]	0,21
• фруктозамин, мкмоль/л	297,0 [274,0; 345,0]	290,0 [277,5; 307,5]	305,0 [270,0; 360,0]	0,45
Результаты ВСУЗИ с виртуальной гистологией				
минимальная площадь просвета, мм ² , M±SD	6,6±2,6	5,7±2,6	6,8±2,6	0,19
площадь бляшки, %, M±SD	56,5±10,7	60,7±11,9	55,2±10,2	0,11
фиброзный компонент, %, M±SD	64,3±15,5	54,9±10,2	66,4±15,8	0,02
липидный компонент, %, M±SD	7,5±3,5	6,4±1,9	7,8±3,8	0,22
некротическое ядро, %, M±SD	26,0±13,1	35,1±8,5	24,0±13,2	0,008
кальциноз, %, Me [Lq; Uq]	1,0 [0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,0]	1,0 [0; 2,0]	0,006
тонкокапсульная фиброатерома, % (n)	20,7 (12)	100 (12)	0	–
стеноз по площади >70%, % (n)	8,6 (5)	33,3 (4)	2,2 (1)	0,0006
минимальная площадь просвета <4 мм ² , % (n)	17,2 (10)	33,3 (4)	13,0 (6)	0,09

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

ния в исследование, у 34 (58,6%) выявлена гиперхолестеринемия, несмотря на прием статинов (табл. 1). Характеристика индексных вмешательств на целевых сосудах описана ранее [8].

Результаты ВСУЗИ с виртуальной гистологией

ВСУЗИ выполнено в 64 КА у 58 больных. Было выявлено 58 АСБ в 56 КА. У 2 пациентов по ВСУЗИ не выявлено поражений в нецелевых КА. У 2 больных в одной нецелевой КА выявлены 2 АСБ.

По результатам ВСУЗИ с виртуальной гистологией, 12 (20,7%) поражений имели крупное некротическое ядро с тонкой покрывкой, 5 (8,6%) поражений сужали просвет артерии более чем на 70% по площади

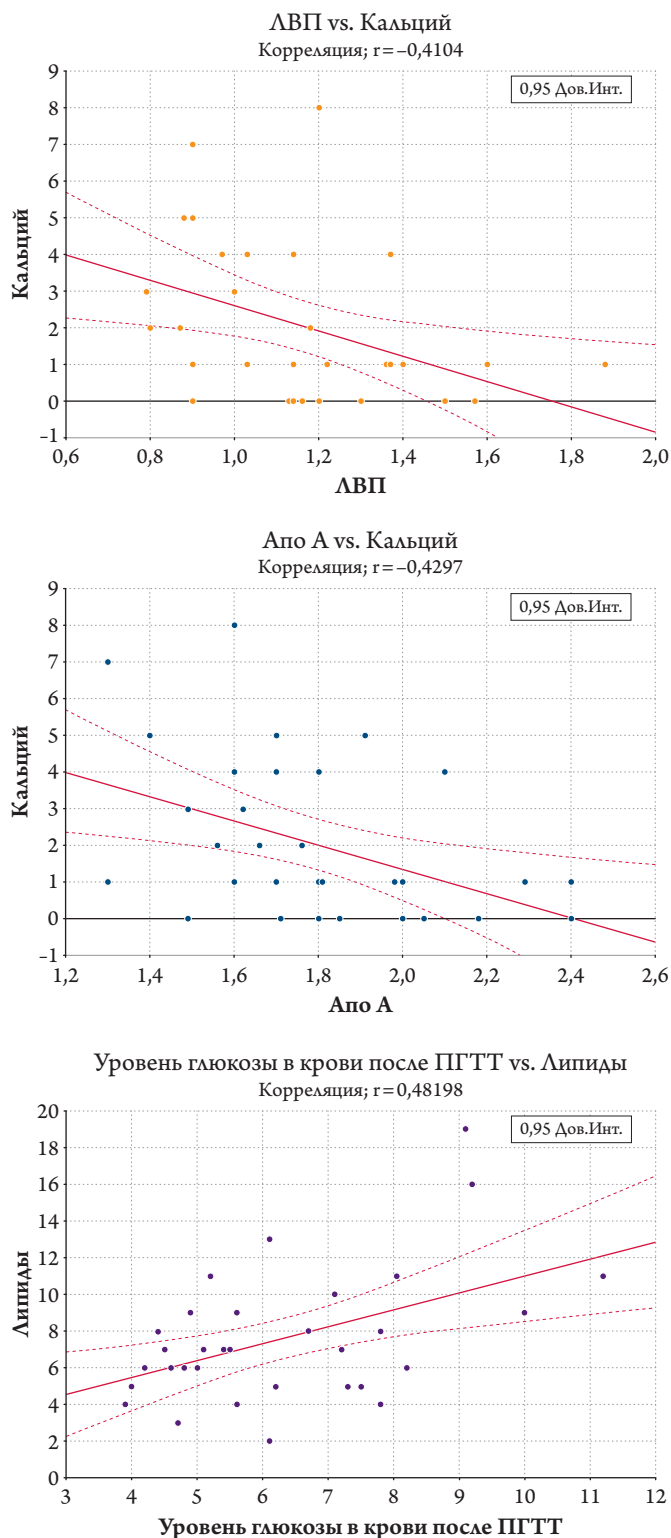
(в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади >70% сочетался с площадью просвета <4 мм²), 10 (17,2%) поражений имели минимальную площадь просвета менее 4 мм² (см. табл. 1). Из 12 тонкокапсульных фиброатером 2 (3,4%) сужали просвет артерии более 70% по площади, 2 (3,4%) поражения сочетались с минимальной площадью просвета менее 4 мм² и 2 (3,4%) бляшки имели все 3 критерия (тонкокапсульная фиброатерома, стеноз по площади >70%, минимальный просвет <4 мм²).

Предикторы нестабильности коронарных бляшек

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия нестабильных коронарных бляшек, выявленных при ВСУЗИ с виртуальной гистологией. У пациентов

с нестабильными бляшками чаще, чем у больных без уязвимых поражений, в анамнезе отмечался инсульт (16,6% против 2,2% соответственно; $p=0,045$). По морфологии тонкокапсульные фиброатеромы отличались от стабильных бляшек большими размерами некротического ядра ($35,1\pm 8,5\%$ против $24,0\pm 13,2\%$ соответственно; $p=0,008$),

Рисунок 2. Выявленные корреляции



Апо А – аполипопротеины А; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

объемом кальция ($2,0 [1,0; 5,0]\%$ против $1,0 [0; 2,0]\%$ соответственно; $p=0,006$) и меньшим содержанием фиброзного компонента ($54,9\pm 10,2\%$ против $66,4\pm 15,8\%$ соответственно; $p=0,02$). Кроме того, уязвимые бляшки чаще стенозировали просвет артерии $>70\%$ по площади (33,3% против 2,2% соответственно; $p=0,0006$). По остальным показателям статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 1).

По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная связь между уровнем ЛВП и объемом кальция ($r = -0,4104$; $p=0,023$); положительная связь между уровнем глюкозы в крови по результатам ПГТТ и липидным компонентом ($r = 0,48198$; $p=0,033$); отрицательная связь между уровнем аполипопротеинов А и объемом кальция ($r = -0,4297$; $p=0,008$) (рис. 2). Другие потенциальные факторы не продемонстрировали статистически значимых корреляций с морфологией АСБ в КА.

Обсуждение

Исследование посвящено выявлению предикторов нестабильности коронарных бляшек у пациентов со стабильной ИБС. В настоящее время большие усилия направлены на разработку способов стратификации риска неблагоприятного течения ИБС. Видятся перспективными выявление коронарных бляшек с признаками нестабильности и последующее наблюдение за этими пациентами, регистрация сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и определение независимого вклада различных клинических и лабораторных факторов в их реализацию. В исследуемой когорте у 20,7% пациентов в нецелевой КА выявлены нестабильные АСБ. При этом в 50% из них имелись дополнительные критерии риска (стеноз по площади $>70\%$ и/или минимальный просвет $<4 \text{ мм}^2$) коронарного осложнения.

Доказано, что воспаление играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, а факторы воспаления повышают тромбогенность бляшек [9]. В ряде клинических исследований показана связь повышения уровня С-реактивного белка в крови с прогрессированием коронарного атеросклероза и риском развития ССО [10, 11]. Однако в нашем исследовании факторы воспаления не продемонстрировали корреляций с морфологией коронарных бляшек по данным ВСУЗИ.

Из клинических факторов наиболее изученной является дислипидемия, которая имеет доказанное отрицательное прогностическое значение. Ряд исследований подтвердили, что коррекция дислипидемии способствует стабилизации АСБ и приводит к снижению риска развития ССО [12, 13]. ЛВП, в отличие от ЛНП, обладают антиатерогенным свойством, поскольку их содержание обратно пропорционально частоте возникновения ИБС [14]. В проведенном исследовании уровни ЛВП и аполипопротеина А имеют обратную корреляцию с объемом кальция в АСБ. Известно, что коронарные бляшки с включениями кальция более склонны

к разрыву, поскольку чаще выявлялись в симптом-связанных поражениях у пациентов с инфарктом миокарда [15].

В последнее время все больший интерес вызывает связь нарушений углеводного обмена и прогрессирования коронарного атеросклероза. Несколько исследований продемонстрировали, что у пациентов с СД в структуре бляшки имеется большая доля некротического ядра, что повышает риск развития ОКС [16]. Ранее также продемонстрировано, что выраженная гипергликемия по результатам ПГТТ ассоциируется с повышенным риском смерти, который не зависел от уровня глюкозы в крови натощак [17]. Кроме того, выраженные суточные колебания уровня глюкозы в крови влияют на уязвимость коронарных бляшек у пациентов с ИБС [18]. Впервые в проведенном исследовании продемонстрирована корреляция между уровнем глюкозы в крови по результатам ПГТТ и морфологией коронарной бляшки (липидный компонент) независимо от наличия СД, что дополнительно может повышать риск неблагоприятного исхода. Это обуславливает необходимость повышенного внимания к пациентам не только с СД, но и предиабетом.

Ранее было подтверждено, что распространенность метаболического синдрома значительно выше у пациентов с ОКС. Среди компонентов метаболического синдрома, кроме дислипидемии, абдоминальное ожирение является важным предиктором ОКС [19]. Однако в представленном исследовании индекс массы тела и ожирение не продемонстрировали корреляций со структурой АСБ в КА.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд факторов, которые ассоциируются с морфологией коронарных АСБ. Подтвержденные предикторы уязвимости бляшек могут стать факторами-мишенями для проведения модифицирующих мероприятий с целью профилактики коронарного осложнения.

Ограничения исследования

Представленное исследование одноцентровое с относительно небольшим числом пациентов, что является основным ограничением. Кроме того, из исследования исключены пациенты с ОКС, так как данное состояние может приводить к дестабилизации симптом-несвязанных поражений [5]. Кроме того, ОКС сопровождается стрессовыми нарушениями углеводного и липидного обменов, что может исказить результаты исследования.

ВСУЗИ с виртуальной гистологией выполнялось преимущественно в одном нецелевом сосуде. Однако исследование ATHEROREMO-IVUS продемонстрировало, что анализ результатов виртуальной гистологии только одной симптом-несвязанной КА позволяет прогнозировать риск коронарных осложнений в течение 12 мес [20].

Заключение

Таким образом, полученные данные демонстрируют высокую распространенность уязвимых бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. При этом показатели дислипидемии (липопротеиды высокой плотности, аполипопротеины А) имеют связь с объемом кальция, а уровень глюкозы в крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста – с липидным компонентом коронарной бляшки.

Финансирование

Статья подготовлена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1673.2020.7 (номер соглашения 075-15-2020-065).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SE, Abyu G et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
2. Yonetsu T, Jang I-K. Advances in Intravascular Imaging: New Insights into the Vulnerable Plaque from Imaging Studies. *Korean Circulation Journal*. 2018;48(1):1–15. DOI: 10.4070/kcj.2017.0182
3. Costopoulos C, Huang Y, Brown AJ, Calvert PA, Hoole SP, West NEJ et al. Plaque Rupture in Coronary Atherosclerosis Is Associated With Increased Plaque Structural Stress. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(12):1472–83. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.04.017
4. Tagieva N.R., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Ezhov M.V., Matchin Yu.G., Mitroshkin M.G. et al. Comparison of Atherosclerotic Lesions in Patients With Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Using Intravascular Ultrasound. *Kardiologia*. 2015;55(7):5–13. [Russian: Тагиева Н.Р., Шахнович Р.М., Миронов В.М., Ежов М.В., Матчин Ю.Г., Митрошкин М.Г. и др. Сравнение атеросклеротических поражений коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Кардиология*. 2015;55(7):5–13]
5. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
6. Laimoud M, Faris F, Elghawaby H. Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability Rather than Stenosis Predisposes to Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019:1–7. DOI: 10.1155/2019/2642740
7. Theodorou K, Boon RA. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2018;6:82. DOI: 10.3389/fcell.2018.00082
8. Kochergina N.A., Kochergina A.M., Ganjukov V.I., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(3):65–71. [Russian: Кочергина Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью]



**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); нелегочная 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 флоксацемином, 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



- нью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):65-71]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71
9. Stefanadis C, Antoniou C, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3):e005543. DOI: 10.1161/JAHA.117.005543
10. Tong DC, Whitbourn R, MacIsaac A, Wilson A, Burns A, Palmer S et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;4:81. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00081
11. Liu H-H, Cao Y-X, Sun D, Jin J-L, Zhang H-W, Guo Y-L et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension Research*. 2019;42(11):1783-93. DOI: 10.1038/s41440-019-0293-8
12. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamaga K et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):495-507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
13. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns R-J, Serruys PW et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016;248:117-22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010
14. Androulakis E, Zacharia E, Papageorgiou N, Lioudaki E, Bertsias D, Charakida M et al. High-density Lipoprotein and Low-density Lipoprotein Therapeutic Approaches in Acute Coronary Syndromes. *Current Cardiology Reviews*. 2017;13(3):168-82. DOI: 10.2174/1573403X13666170209145622
15. Zimetti F, Freitas WM, Campos AM, Daher M, Adorni MP, Bernini F et al. Cholesterol efflux capacity does not associate with coronary calcium, plaque vulnerability, and telomere length in healthy octogenarians. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(4):714-21. DOI: 10.1194/jlr.P079525
16. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1389-94. DOI: 10.2337/dc09-2082
17. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H et al. Association of glyce-mic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10(1):19. DOI: 10.1186/1475-2840-10-19
18. Kuroda M, Shinke T, Sakaguchi K, Otake H, Takaya T, Hirota Y et al. Effect of Daily Glucose Fluctuation on Coronary Plaque Vulnerability in Patients Pre-Treated With Lipid-Lowering Therapy. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(6):800-11. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.11.025
19. Kato M, Dote K, Naganuma T, Sasaki S, Ueda K, Okita M et al. Clinical Predictors of Culprit Plaque Rupture Assessed on Intravascular Ultrasound in Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal*. 2010;74(9):1936-42. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0086
20. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SPM, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *European Heart Journal*. 2014;35(10):639-47. DOI: 10.1093/eurheartj/eh484

Носов А. Е., Горбушина О. Ю., Власова Е. М., Алексеев В. Б.

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Цель	Изучение вклада показателей жесткости артериальной стенки (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI, индекс аугментации – AI) в прогностическую вероятность выявления пациентов из группы очень высокого риска (с перенесенным инфарктом миокарда – ИМ).
Материал и методы	В исследование включены 288 мужчин в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст $51,6 \pm 6,2$ года). Среди обследованных 133 относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), так как перенесли ИМ в течение не более 5 лет до включения в исследование, а 155 не имели в анамнезе ССО. На сфигмографе Fukuda denshi VS-1500 VaSera были получены CAVI и AI. Выполнялось построение модели многофакторной логистической регрессии для вероятности отнесения пациента в группу очень высокого риска, а также ROC-анализ.
Результаты	В исследовании продемонстрирована статистически значимая роль CAVI и AI в прогнозировании отнесения пациентов в группу очень высокого риска развития ССО (перенесших ИМ). По результатам ROC-анализа, прогностическая роль CAVI (площадь под кривой $AUC=0,70$) несколько уступает прогностической роли возраста ($AUC=0,75$), но превосходит таковую AI ($AUC=0,641$). Доля изменчивости вероятности отнесения пациентов в группу очень высокого риска от влияния изученных факторов составляет 31%. Общее качество прогностической модели можно оценить как хорошее ($AUC=0,77$). Рекомендуемые значения точки отсечения при отнесении пациентов к группе очень высокого риска развития ССО для CAVI соответствуют 8,0, а для AI – 0,99.
Заключение	Такие параметры жесткости артериальной стенки, как CAVI и AI, определяют принадлежность пациента к группе очень высокого риска развития ССО (перенесших ИМ) с хорошим качеством прогностической модели.
Ключевые слова	Жесткость артериальной стенки; риск развития сердечно-сосудистых осложнений; сердечно-лодыжечный индекс; индекс аугментации
Для цитирования	Nosov A.E., Gorbushina O.Yu., Vlasova E.M., Alekseev V.B. Prognostic Significance of Arterial Stiffness Parameters in the Identification of very High-Risk Patients. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(10):27–32. [Russian: Носов А. Е., Горбушина О. Ю., Власова Е. М., Алексеев В. Б. Прогностическая значимость параметров жесткости артериальной стенки в выявлении пациентов из группы очень высокого риска. <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):27–32]
Автор для переписки	Носов Александр Евгеньевич. E-mail: nosov@fcrisk.ru

Вопросы прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) занимают одно из центральных мест в современной медицинской науке. Постоянное совершенствование шкал прогноза, включающее социальные факторы и факторы образа жизни, биохимические и инструментальные показатели, позволяет все более точно прогнозировать вероятность неблагоприятного прогноза для пациента. В течение нескольких последних десятилетий большое внимание уделяется изучению свойств сосудистой стенки и ее роли в прогнозировании ССО [1]. Среди множества предложенных к настоящему времени параметров, характеризующих жесткость артериальной стенки (ЖАС), в рекомендации для стратификации риска вошла скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке сосудистого русла более 10 м/с и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,9 [2, 3]. Другие показатели ЖАС про-

ходят активное клиническое тестирование для оценки их прогностической значимости. В 2006 г. в Японии предложен новый показатель ЖАС – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), вычисление которого основано на параметре жесткости бета, который не зависит от уровня артериального давления (АД) на момент измерения с включением в формулу скорости пульсовой волны на кардио-фemorальном отрезке сосудистого русла [4, 5]. Изучение данного показателя позволило установить его статистически значимую связь с воздействием ряда факторов риска (ФР) развития ССО (возраст, артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, хроническая болезнь почек), так и с развитием осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт) [6]. Индекс аугментации (AI), основанный на контурном анализе сфигмограммы, также интенсивно изучается как прогностический фактор.

Несмотря на большое количество исследований прогностической роли данных показателей, до настоящего времени они не были включены в валидированные системы стратификации риска, что обуславливает актуальность их дальнейшего изучения с целью накопления информации об их связи с риском развития ССО.

Цель исследования

Цель исследования: изучить вклад показателей ЖАС (CAVI и AI) в прогностическую вероятность выявления пациентов из группы очень высокого риска (с перенесенным ИМ).

Материал и методы

Проведено поперечное исследование на базе отделения профессиональной патологии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». В исследование были включены 288 человек. Критерии включения в исследование: мужской пол обследованных, возраст от 40 до 60 лет (средний возраст $51,6 \pm 6,2$ года) с наличием, либо отсутствием в анамнезе перенесенного ИМ.

Критерии невключения: ЛПИ менее 0,9, так как наличие гемодинамически значимого стеноза артерий нижних конечностей делает невозможным правильную интерпретацию CAVI; скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м².

Среди включенных в исследование 133 человека относились к группе очень высокого риска развития ССО (перенесли ИМ в течение не более 5 лет до включения в исследование), а у 155 ИМ в анамнезе отсутствовал, и, соответственно, эти пациенты не относились к группе очень высокого риска развития ССО. Средний возраст пациентов, перенесших ИМ, составил $54,5 \pm 5,0$ года, а пациентов без ИМ в анамнезе – $49,1 \pm 6,1$ года ($p < 0,001$). АГ была установлена у 89,5% лиц, перенесших ИМ, и у 84,5% не имеющих в анамнезе перенесенного ИМ ($p = 0,22$), сахарный диабет 2-го типа – у 6,8 и 7,7% соответственно ($p = 0,75$), индекс массы тела составлял $28,4 \pm 2,5$ и $27,8 \pm 2,2$ кг/м² соответственно ($p = 0,35$). Большинство пациентов, перенесших ИМ, получали стандартную терапию (ацетилсалициловую кислоту, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), пациенты с АГ получали комбинированную гипотензивную терапию (в большинстве случаев двумя препаратами).

Показатели ЖАС определяли с использованием сфигмографа Fukuda denshi VS-1500 VaSera (Япония). Для каждого пациента были получены CAVI и AI.

CAVI – показатель жесткости артерий, основанный на параметре жесткости бета, не зависящий от уровня АД на момент измерения. Данный показатель отражает

жесткость сосудов артериального русла от корня аорты до лодыжки и определяется по формуле:

$$CAVI = a (\text{stiffness parameter beta}) + b = a [2 (\rho / \Delta P) \times \ln(Ps/Pd) \times haPWV^2] + b \quad (1), \text{ где}$$

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; haPWV – скорость пульсовой волны на сердечно-лодыжечном участке сосудистого русла; Ps – систолическое АД; Pd – диастолическое АД; $\Delta P = Ps - Pd$; ρ – вязкость крови 1,05 г/мл; а и b – константы. AI – отношение давления на пике отраженной волны к давлению на пике ударной волны определяется по формуле:

$$AI = P2/P1 \quad (2), \text{ где}$$

P1 – давление на пике ударной волны; P2 – давление на пике отраженной волны.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами ICHGCR, с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (2008), Национальном стандарте РФ ГОСТ-Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика». Программа исследования была одобрена этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол №105 от 17.06.2019 г.). Все пациенты были информированы о цели проведения исследования, было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 22.0. Выполняли построение модели многофакторной логистической регрессии, описываемое формулой:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}} \quad (3), \text{ где}$$

p – вероятность наличия у пациента перенесенного ИМ; x – независимый фактор; b_0, b_1, b_i – коэффициенты многофакторной математической модели.

В модель были включены CAVI, AI и возраст пациента. Точкой отсечения при бинарной классификации (перенесенный ИМ есть/перенесенного ИМ нет) для модели считали вероятность 0,5.

Выполняли построение ROC-кривой (receiver operating characteristic) для каждого тестируемого фактора, а также для массива прогнозной вероятности, определенной с помощью многофакторной логической модели, с целью оценки качества бинарной классификации. Определяли площадь под ROC-кривой (area under the curve – AUC). Качество модели по AUC оценивали следующим образом: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. При использовании статистических процедур уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Таблица 1. Параметры многофакторной логистической регрессионной модели вероятности отнесения пациента к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Переменные	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	р	Ехр (В)	95% доверительный интервал для Ехр (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
Возраст	0,129	0,025	26,03	<0,001	1,138	1,083	1,196
САVI средний	0,348	0,131	7,02	0,008	1,417	1,095	1,833
AI	1,892	0,850	4,95	0,026	6,631	1,253	35,079
Константа	-11,6	1,602	52,87	<0,001	0,000	–	–

САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; AI – индекс аугментации.

Таблица 2. Результаты ROC-анализа параметров регрессионной модели

Переменная	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка*	р**	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
САVI-средняя	0,700	0,031	<0,001	0,640	0,761
AI	0,641	0,032	<0,001	0,578	0,704
Возраст	0,750	0,029	<0,001	0,693	0,806
Прогностическая вероятность	0,777	0,027	<0,001	0,724	0,830

* – в соответствии с непараметрическим предположением; ** – нулевая гипотеза отвергается при значениях площади под кривой, статистически значимо превышающей 0,5. САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; AI – индекс аугментации.

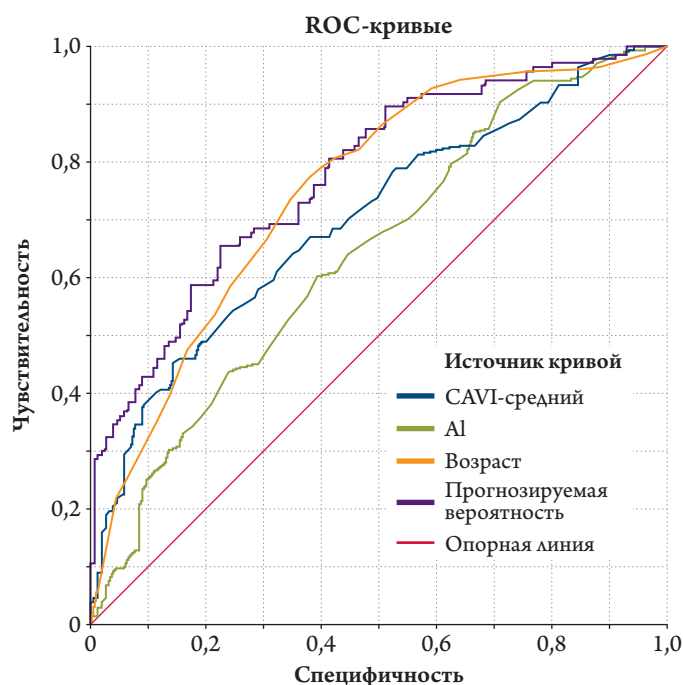
Результаты

На нулевом шаге анализа, когда прогноз основывается только на константе без введения факторов в модель, все пациенты относятся к категории, к которой относились большинство обследованных лиц – «ИМ не было», при этом правильно классифицированы 53,8% случаев. Для факторов, не вошедших в модель на шаге 0 (возраст, САVI, AI), остаточное значение хи-квадрат составило 66,9 с уровнем $p < 0,0001$, что свидетельствует о статистически значимом улучшении качества модели при их учете. После введения указанных факторов в модель одним блоком (шаг 1) значение хи-квадрат составило 74,6 с уровнем значимости $p < 0,0001$. При оценке функции правдоподобия значение для модели (-2Log likelihood) составило 323,0, а R^2 Найджелкерка – 0,31. Проверка согласия Хосмера–Лемешева составила 0,41 (модель хорошо отражает фактические данные).

По результатам применения модели логистической регрессии 70,1% случаев было классифицировано правильно. Модель правильно определяла в 66,9% случаев принадлежность пациентов, перенесших ИМ, к группе очень высокого риска развития ССО (чувствительность), и в 72,9% случаев – принадлежность к группе, не имеющей данной категории риска (специфичность).

Основные коэффициенты регрессионной модели в порядке значимости представлены в табл. 1. Все они статистически значимо увеличивают вероятность принадлежности к группе пациентов, перенесших ИМ (очень высокого риска развития ССО). Наиболее значимым фактором в модели оказался возраст, далее САVI и наименее значимым – AI.

Проверка коллинеарности показателей, включенных в модель, показала отсутствие корреляций с $r > 0,9$ (наи-

Рисунок 1. Результаты ROC-анализа параметров регрессионной модели

САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс;
AI – индекс аугментации.

больший коэффициент корреляции наблюдался между возрастом пациентов и САVI и равнялся 0,51; $p < 0,01$).

Итоговое уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = 1 / 1 + e^{-(-11,6 + 0,129 \times \text{Возраст} + 0,348 \times \text{САVI}_{\text{средний}} + 1,892 \times \text{AI})} \quad (4).$$

Результаты ROC-анализа представлены в табл. 2 и на рис. 1. Наибольшая AUC, характеризующая прогно-

стическую способность показателя, выявлена для возраста ($AUC=0,750$), для CAVI значение AUC составило 0,70, в то время как для AI – 0,641. Соответственно, качество модели для возраста и CAVI можно охарактеризовать как хорошее, а для AI – как среднее. Включение прогностической вероятности в ROC-анализ позволило для всей модели получить $AUC=0,777$, что характеризует хорошее качество общей модели.

Согласно матрице ROC-анализа при отнесении пациентов в группу очень высокого риска точка отсечения для CAVI 8,0 имела чувствительность 64%, а специфичность – 65%; для CAVI 9,0 – 31 и 93% соответственно. Для AI точка отсечения более 0,99 определяла чувствительность при отнесении к группе очень высокого риска 64%, а специфичность – 55%.

Обсуждение

В настоящее время актуальным вопросом в кардиологии является поиск неинвазивных показателей, которые характеризовали бы достаточно точно прогноз у пациентов из групп риска различных категорий. Эластические свойства сосудистой стенки зависят от множества ФР, воздействующих на нее, поэтому ЖАС приближенно можно рассматривать как интегральный результат всех повреждающих воздействий на стенку артерии [7]. Считается, что показатели, характеризующие ЖАС (в том числе скорость пульсовой волны в различных сосудистых сегментах), имеют различную прогностическую значимость, требующую статистического обоснования отдельно для каждого показателя жесткости. Сердечно-лодыжечный индекс CAVI, разработанный японскими учеными и реализованный в сфигмометре VaSera VS-1500N, позволяет в режиме скрининга получить ряд показателей, характеризующих состояние артериального русла (CAVI, AI, ЛПИ), для проведения последующих диагностических и профилактических мероприятий [7, 8]. Основной массив данных по прогностическому значению CAVI получен для азиатской популяции, но в настоящее время ведутся работы по апробации метода в России [9, 10]. В Японии в исследовании, включавшем более 32 тыс. человек, установлено, что лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют более высокие значения CAVI, чем здоровые [11]. В обзоре V.V. S. Bonarjee приводятся данные о том, что CAVI статистически значимо коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза по данным коронарографии и существенно выше у лиц со стенокардией [8]. Н.Е. Park и соавт. [12], используя компьютерную томографию, подтвердили ассоциацию CAVI с индексом коронарного кальция и степенью атеросклеротического стеноза коронарных артерий (КА). Японскими исследователями выявлена положительная корреляция CAVI с количеством пораженных атероскле-

ротическим процессом КА [13]. Сходные данные представлены в обзоре С.С. Трифионовой и соавт. [10], согласно которым CAVI более 9 с чувствительностью 75% и специфичностью 93% прогнозировал наличие гемодинамически значимых стенозов КА. По данным обзора А. Tanaka и соавт. [14], CAVI более 7,41 может свидетельствовать о развивающемся коронарном атеросклерозе, более 8 – о наличии стеноза КА.

Исследования, касающиеся прогностического значения CAVI в отношении тяжелых ССО (ИМ, инсульт), малочисленны и проведены преимущественно на азиатской популяции [15–17].

В исследовании N. Satoh-Asahara и соавт. [17] у пациентов с ожирением показано, что CAVI является значимым фактором, ассоциированным с частотой развития ССО. В многофакторной регрессионной модели Кокса отношение рисков (ОР) на единицу увеличения CAVI составило 1,44 (95% доверительный интервал – ДИ от 1,02 до 2,02; $p=0,037$) [17]. М. Gohbara и соавт. [15] указывают, что CAVI более 8,325 является независимым ФР развития ССО (ОР 18; $p=0,005$) и ишемического инсульта (ОР 9,37; $p=0,034$) после перенесенного острого коронарного синдрома.

S.-L. Chung и соавт. [18] приводят данные о статистически значимых различиях по отношению шансов (ОШ) развития ССО у больных сахарным диабетом 2-го типа при $CAVI \leq 9$ и >9 (ОШ 1,18; $p=0,049$).

Исследование К. Otsuka и соавт. [19] показало, что отсутствие снижения CAVI на фоне лечения в течение 6 мес статистически значимо увеличивает вероятность развития ССО ($p<0,001$).

Мета-анализ К. Matsushita и соавт. [20], включавший 9 проспективных (5214 человек) и 17 поперечных (7309 человек) исследований среди пациентов азиатского региона, показал неоднозначную прогностическую роль CAVI. Стандартизованное ОР развития ССО при приращении CAVI на 1 стандартное отклонение составило 1,2 (95% ДИ от 1,05 до 1,36; $p=0,006$). При сравнении CAVI у лиц, перенесших ССО и без таковых, средняя разница по CAVI составила 1,28 (95% ДИ от 0,86 до 1,70; $p<0,001$). Данный систематический обзор продемонстрировал умеренную ассоциацию между CAVI и частотой развития ССО, а связь CAVI с общей смертностью в приведенных исследованиях не прослеживалась [20]. В большинстве научных публикаций для азиатской популяции приводятся данные о рекомендуемых точках отсечения значений CAVI в отношении развития ССО: норма – менее 8; пограничный уровень – ≥ 8 и <9 ; патологический уровень – ≥ 9 [14, 21]. В работе К. Kabutoya и К. Kario [22] показаны соотношения CAVI и скорости пульсовой волны на плечелодыжечном участке сосудистого русла (baPWV), которая ранее была исследована в ка-

честве ФР развития ССО с нормальным значением менее 14 м/с. Значение baPWV 14 м/с соответствовало, согласно регрессионному уравнению CAVI, 8,303, а baPWV 18 м/с – CAVI 9,059 [22, 23]. Большинство авторов, приводя данные о CAVI, рекомендуют получить дополнительные данные о роли данного показателя в европейской популяции, так как вероятно наличие различий с данными, полученными на жителях азиатского региона.

Увеличение ЖАС приводит к раннему возврату отраженной пульсовой волны, что повышает давление в проксимальном артериальном русле и находит свое отражение в увеличении AI. Данный индекс представляет собой отличную от скоростных показателей (скорость пульсовой волны, CAVI) характеристику ЖАС, полученную путем анализа контура пульсовой волны [24, 25]. В популяционных исследованиях увеличение AI ассоциировалось с увеличением общей смертности и частоты развития ССО у пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца и терминальной стадией хронической болезни почек [24, 26]. Е. Patvardhan и соавт. [27] в своем исследовании показали, что AI статистически значимо выше у пациентов, имевших более 5 ФР развития ССО (по сравнению с имеющими менее 3 ФР), и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, ИМ со стенозом КА более 50%). Показатель AI, по данным ROC-анализа, в этом исследовании продемонстрировал среднюю прогностическую способность в отношении сердечно-сосудистой патологии (AUC=0,604) [27].

В нашей работе продемонстрирована статистически значимая роль CAVI в прогнозировании отнесения пациентов в группу очень высокого риска развития ССО (перенесших ИМ). Увеличение ОШ отнесения пациен-

та в данную группу при увеличении CAVI на единицу составляет 1,417, что хорошо согласуется с данными литературы. По результатам ROC-анализа, прогностическая роль CAVI (AUC=0,70) несколько уступает прогностической роли возраста (AUC=0,75), но превосходит прогностическую роль AI (AUC=0,641). Параметры чувствительности и специфичности для принятых, согласно данным литературы, точек разделения для CAVI, при отнесении пациентов в группу очень высокого риска развития ССО составили 64 и 65% соответственно для CAVI=8 и 31 и 93% – для CAVI=9. При AI более 0,99 с чувствительностью 64% и специфичностью 55% пациент может быть отнесен в группу высокого риска развития ССО.

Выводы

1. Такие показатели жесткости артериальной стенки, как CAVI и AI, у мужчин в возрасте 40–60 лет являются статистически значимыми независимыми маркерами очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
2. Доля изменчивости вероятности отнесения пациентов в группу очень высокого риска от влияния изученных факторов составляет 31%, а общее качество прогностической модели оценивается как хорошее.
3. Рекомендуемые значения точки отсечения при отнесении пациентов к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений для CAVI соответствуют 8,0, а для AI – 0,99.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
2. 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
3. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
4. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006;13(2):101–7. DOI: 10.5551/jat.13.101
5. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3664. DOI: 10.3390/ijms20153664
6. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T et al. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2011;18(11):924–38. DOI: 10.5551/jat.7716
7. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. [Russian: Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милагин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
8. Bonarjee VVS. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:64. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00064
9. Urzalina S.J., Musagalieva A.T., Usaeva G.R., Berkinbaev S.F. Analysis of Relationship Between Parameters of Arterial Stiffness and Lipid Profile in Patients With Metabolic Syndrome. *Kardiologia*. 2018;58(10):19–26. [Russian: Уразалина С.Ж., Мусагалиева А.Т., Усаева Г.Р., Беркинбаев С.Ф. Сравнительный анализ взаимосвязи параметров жесткости артериальной стенки с показа-

- телями липидного состава крови у пациентов с метаболическим синдромом. Кардиология. 2018;58(10):19-26]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10181
10. Trifonova S.S., Gaisenk O.V., Sidorenko B.A. Application of methods of assessment of vascular stiffness in clinical practice: the possibility of cardio-ankle vascular index. Kardiologiya. 2015;55(4):61-6. [Russian: Трифонова С.С., Гайсенко О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Кардиология. 2015;55(4):61-6]
11. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. BMC Cardiovascular Disorders. 2011;11(1):51. DOI: 10.1186/1471-2261-11-51
12. Park HE, Choi S-Y, Kim MK, Oh B-H. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. Journal of Cardiology. 2012;60(5):372-6. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.07.005
13. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-Ankle Vascular Index is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis. Circulation Journal. 2007;72(4):598-604. DOI: 10.1253/circj.72.598
14. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T et al. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. Hypertension. 2018;72(5):1060-71. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.118.11554
15. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, Akiyama E, Maejima N, Tsukahara K et al. Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. Circulation Journal. 2016;80(6):1420-6. DOI: 10.1253/circj.15-1257
16. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H et al. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2016;23(5):596-605. DOI: 10.5551/jat.31385
17. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T et al. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). Atherosclerosis. 2015;242(2):461-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003
18. Chung S-L, Yang C-C, Chen C-C, Hsu Y-C, Lei M-H. Coronary Artery Calcium Score Compared with Cardio-Ankle Vascular Index in the Prediction of Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2015;22(12):1255-65. DOI: 10.5551/jat.29926
19. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Hypertension Research. 2014;37(11):1014-20. DOI: 10.1038/hr.2014.116
20. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. The Journal of Clinical Hypertension. 2019;21(1):16-24. DOI: 10.1111/jch.13425
21. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T et al. Official Announcement of Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure from the Japanese Society for Vascular Failure. Vascular Failure. 2018;2(2):59-60. DOI: 10.30548/vascularfail.2.2_59
22. Kabutoya T, Kario K. Comparative Assessment of Cutoffs for the Cardio-Ankle Vascular Index and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in a Nationwide Registry: A Cardiovascular Prognostic Coupling Study. Pulse. 2018;6(3-4):131-6. DOI: 10.1159/000489604
23. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, Kario K, Hoshida S, Kita Y et al. Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. Circulation Journal. 2017;81(10):1540-2. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0636
24. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R et al. Arterial Wave Reflections and Incident Cardiovascular Events and Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(21):2170-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.054
25. Townsend RR. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. Pulse. 2016;4(1):3-7. DOI: 10.1159/000448454
26. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European Heart Journal. 2006;27(21):2588-605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
27. Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH et al. Augmentation Index Derived from Peripheral Arterial Tonometry Correlates with Cardiovascular Risk Factors. Cardiology Research and Practice. 2011;2011:1-6. DOI: 10.4061/2011/253758

Бабушкина Г. В.¹, Шайхлисламова Г. И.²¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия² ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №13», Уфа, Россия

ВКЛЮЧЕНИЕ ИВАБРАДИНА В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Цель	Оценка влияния комплексной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса с включением ивабрадина на качество жизни (КЖ) и первичную комбинированную конечную точку в течение года наблюдения.
Материал и методы	В исследование включены 160 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН-СФВ) и диастолической дисфункцией I и II типов на фоне стабильной стенокардии III ФК, с синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 70 уд./мин. Наличие ХСН-СФВ подтверждалось результатами эхокардиографии и тканевой миокардиальной доплерографии. В течение года проспективного наблюдения проведена оценка влияния бисопролола и ивабрадина в составе комплексной терапии у больных ишемической болезнью сердца с ХСН-СФВ на первичную комбинированную конечную точку, включающую смерть от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), госпитализацию в связи с развитием инфаркта миокарда (ИМ) или ХСН. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: А – назначение бисопролола методом титрования дозы от 2,5 до 10 мг, В – комбинация бисопролола от 2,5 до 10 мг с ивабрадином 10–15 мг/сут, С – ивабрадин в дозе 10–15 мг/сут. Все пациенты постоянно принимали базисную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), при их непереносимости – антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан), антиагреганты, статины (аторвастатин, розувастатин), нитраты короткого действия – по потребности. При наличии отеочного синдрома добавляли диуретики. Срок наблюдения составил 1 год.
Результаты	Через 12 нед наблюдения на фоне достижения целевой ЧСС в группе А отмечалась тенденция к увеличению пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой с 279 ± 19 до 341 ± 21 м ($p > 0,05$); в группе В – с 243 ± 25 до 319 ± 29 м ($p < 0,05$); в группе С – с 268 ± 21 до 323 ± 22 м ($p < 0,05$). По результатам суточного мониторингирования электрокардиограммы в группе сочетанного приема ивабрадина и бисопролола наблюдался более выраженный антиишемический эффект, сопровождающийся уменьшением числа эпизодов ишемии миокарда ($p < 0,05$). С помощью Миннесотского опросника была проведена оценка КЖ у пациентов на фоне лечения. В группе А через 12 нед наблюдения общая оценка снизилась с $44,5 \pm 2,6$ до $38,4 \pm 2,1$ балла; в группе В – с $45 \pm 2,9$ до $38 \pm 2,2$ балла; в группе С – с $50,9 \pm 3,2$ до $42,7 \pm 2,8$ балла ($p < 0,05$). Оценка риска возникновения острого ИМ и повторных госпитализаций в течение года наблюдения в связи с ХСН по методу Каплана–Мейера показала уменьшение вероятности их появления в группе пациентов, принимавших в составе комплексной терапии как бисопролол, так и ивабрадин.
Заключение	Включение бисопролола и ивабрадина в базисную терапию пациентов с ХСН-СФВ на фоне стабильной ИБС позволяет улучшить их КЖ, снизить риск госпитализаций по поводу острого ИМ и ХСН в течение года наблюдения.
Ключевые слова	Ивабрадин; бисопролол; хроническая сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса
Для цитирования	Babushkina G. V., Shaikhislamova G. I. Ivabradine for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Kardiologija. 2020;60(10):33–37. [Russian: Бабушкина Г. В., Шайхлисламова Г. И. Включение ивабрадина в комплексное лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Кардиология. 2020;60(10):33–37]
Автор для переписки	Бабушкина Галина Владимировна. E-mail: kapora85@rambler.ru

Сердечная недостаточность (СН) имеется примерно у 1–2% взрослой популяции экономически развитых стран, с преобладанием >10% риска развития хронической СН (ХСН) среди пациентов в возрасте старше 70 лет [1, 2]. Среди людей старше 65 лет с впервые выявленной одышкой при физической нагрузке один из шести будет иметь нерас-

познанную ХСН, в основном с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [3–5]. В 55-летнем возрасте риск развития ХСН в течение оставшейся жизни составляет 33% у мужчин и 28% у женщин. В течение года смертность от всех причин для госпитализированных и амбулаторных пациентов с ХСН составляет соответственно 17

и 7%, а частота госпитализаций – 44 и 32% [6]. Если в 2015 г. распространенность ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ) составляла в среднем 50% среди общего числа пациентов с ХСН, то, по существующим прогнозам, к 2020 г. их число увеличится до 80% и более [5, 7–10].

Результаты исследования SHIFT доказали, что концепция нейрогормональной блокады при ХСН может быть дополнена эффективным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [11]. У пациентов с ХСН имеется прямая связь между ЧСС и риском смерти от любой причины, смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты госпитализаций; снижение ЧСС у таких больных, прежде всего при применении бета-адреноблокаторов, сопровождается улучшением прогноза [12, 13]. Однако не всем пациентам с ХСН удается назначить бета-адреноблокаторы и не во всех случаях при их приеме удается достигать надежного контроля ЧСС. С этой целью возможно назначение ивабрадина – препарата, не влияющего на инотропную функцию сердца и урежающего ЧСС в результате ингибирования ионного тока в f-каналах синусового узла. Доказана эффективность включения ивабрадина в комплексное лечение пациентов с ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ и ФВ $\leq 35\%$ [14, 15]. Однако нет рекомендаций по его применению в терапии ХСН, протекающей с нарушением диастолической функции ЛЖ и сохраненной ФВ. Исследования, направленные на изучение данной проблемы, практически не проводились и до сих пор не проводятся в должном количестве [16].

Материал и методы

Нами проведено исследование, в которое вошли 160 пациентов (63% мужчин и 37% женщин) с ХСН-СФВ (ФВ $\geq 50\%$) II–III ФК (по классификации NYHA) и диастолической дисфункцией I и II типов на фоне стабильной стенокардии III ФК, с синусовым ритмом и ЧСС более 70 уд./мин. Из них 134 (84%) пациента страдали также артериальной гипертензией – АГ (АГ I-й степени наблюдалась у 59 пациентов, 2-й степени – у 44, 3-й степени – у 31 пациента). Средний возраст пациентов составил 57,7 года (от 45 до 65 лет).

Среди включенных в исследование курили 59 (37%) человек. Дислипидемия была выявлена у 83 (52%) пациентов, у 134 (84%) отмечалось увеличение индекса массы миокарда ЛЖ на фоне гипертонической болезни. Абдоминальное ожирение наблюдалось у 57 (36%) пациентов.

Диагнозы ИБС и АГ устанавливались в стационаре на основании общепринятых критериев, изложенных в рекомендациях по диагностике и лечению данных заболеваний (ESC 2013). Наличие ХСН-СФВ (ФВ $\geq 50\%$) подтверждалось результатами обследования пациентов в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2013), а также показателями структурных изменений – индекса объема левого предсердия, индекса массы миокарда ЛЖ и функциональных изменений.

Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока. На основании показателей трансмитрального кровотока в каждом конкретном случае был определен тип диастолического наполнения ЛЖ: I тип диастолической дисфункции (ДД) соответствовал замедленной релаксации; II тип – псевдонормализации. Для анализа ДФ ЛЖ определяли следующие показатели ЛЖ: пик Е – максимальную скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ; пик А – максимальную скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; отношения пиков Е/А; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ. Причем нормальный трансмитральный кровоток диагностировался при IVRT < 100 мс, DT 150–250 мс, Е/А 1–1,5; гипертрофический тип (тип нарушенной релаксации) – при IVRT ≥ 100 мс, DT > 200 мс, Е/А $< 0,8$; псевдонормальный тип наполнения – при IVRT > 100 мс, DT 160–200 мс, Е/А 0,8–1,5 [17]. По данным тканевой миокардиальной доплерографии показатель Е/Е' составил $8,1 \pm 2,7$ при ДД I типа и $15,3 \pm 2,1$ при ДД II типа.

В исследование не включали пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), с фибрилляцией предсердий, синусовыми, атриовентрикулярными блокадами, кардиомиопатиями, клапанными пороками сердца, с анемией, онкологическими заболеваниями, заболеваниями перикарда, щитовидной железы, сахарным диабетом.

Все пациенты дали письменное согласие на добровольное участие в исследовании. Пациенты были информированы о возможных побочных эффектах назначаемых препаратов. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом и на заседании ученого совета Башкирского государственного медицинского университета.

Для сравнения были взяты 3 репрезентативные группы пациентов с ХСН-СФВ – А, В и С. Пациенты данных групп были рандомизированы по полу, возрасту и основным клиническим и функциональным показателям. Срок их наблюдения составил 12 мес. В группе А назначался бисопролол методом титрования дозы с 2,5 до 10 мг, в группе В – комбинация бисопролола от 2,5 до 10 мг с ивабрадином от 10 до 15 мг/сут, в группе С – ивабрадин в дозе 10–15 мг/сут. Помимо ритмурежающих препаратов пациенты постоянно принимали базисную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), при их непереносимости – антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан), антиагреганты, статины (аторвастатин, розувастатин), нитраты короткого действия – по потребности. При наличии отека добавляли диуретики. Пациентам проводили следующие обследования: осмотр, эхо- и доплер-эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ-ЭКГ), тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), велоэргометрию, при необ-

ходимости – коронарографию. После включения пациентов в исследование проводили их осмотр каждые 2 нед с оценкой ЧСС и АД; в начале наблюдения, через 6 и 12 нед проводили ТШХ; перед исследованием и через 12 нед – электрокардиографию, ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ, СМ-ЭКГ. ЭКГ записывали на электрокардиографе Fucuda Denshi FX-7402 в 12 общепринятых отведениях. СМ-ЭКГ осуществляли на аппарате Кардиотехника 04–3 (Россия) путем установки 5 электродов. ЭхоКГ проводили на ультразвуковом аппарате ViVid E9 (Германия). Исследование сонных артерий, магистральных артерий головного мозга, позвоночных и подключичных артерий выполняли на ультразвуковом сканере MyLab 70 Easote.

В течение года проспективного наблюдения была проведена оценка влияния бисопролола и ивабрадина в составе комплексной терапии у больных ИБС с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ на первичную комбинированную конечную точку, включающую смерть от ССЗ, госпитализацию в связи с развитием ИМ и ХСН.

Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью Миннесотского опросника у больных с ХСН, разработанного T. Rector и соавт. [18]. В исследование была включена контрольная группа, которая состояла из 30 практически здоровых людей без ССЗ в возрасте $52,5 \pm 2,5$ года.

Статистический анализ

Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. В случае, если критический уровень значимости p был более 0,05, но менее 0,1, констатировали тенденцию к статистической значимости различий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

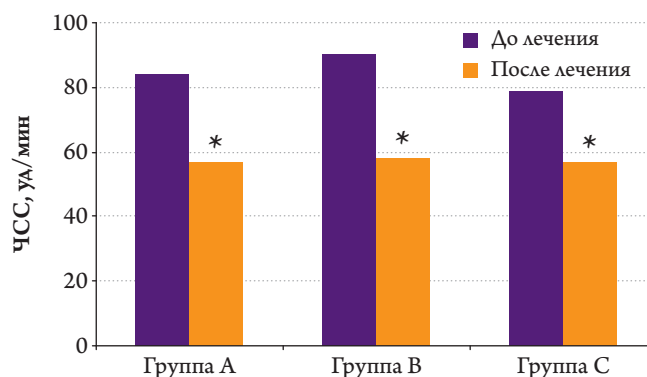
Результаты и обсуждение

Влияние комплексной терапии с включением ивабрадина на КЖ пациентов с ХСН-СФВ на фоне стабильной ИБС оценивали в течение 12 нед наблюдения при достижении целевой ЧСС. Антиишемический эффект определяли по данным СМ-ЭКГ; толерантность к физическим нагрузкам и функциональный статус ХСН – по результатам ТШХ.

На фоне лечения в течение 12 нед был достигнут целевой уровень ЧСС. Так, в группе А отмечалось уменьшение ЧСС с 84 ± 8 до 57 ± 2 уд/мин ($p < 0,001$), в группе В – с 90 ± 11 до 58 ± 2 ($p < 0,001$), группе С – с 79 ± 7 до 57 ± 3 ($p < 0,001$; рис. 1).

За время наблюдения отмечалось статистически значимое уменьшение продолжительности эпизодов ишемии миокарда в группе В с сочетанным приемом бисопролола и ивабрадина с $20 \pm 3,7$ до $6,8 \pm 5,7$ ч ($p < 0,05$), а в группах А и С – лишь тенденция к ее уменьшению на фоне достижения целевой ЧСС. У всех пациентов на фоне лечения по результатам ТШХ выяв-

Рисунок 1. Динамика ЧСС у пациентов с ХСН-СФВ за время наблюдения



* – статистическая значимость различий с показателями до лечения ($p < 0,001$).

ЧСС – частота сердечных сокращений; ХСН-СФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

лено увеличение толерантности к физической нагрузке через 12 нед наблюдения (табл. 1). В группе А отмечалась тенденция к увеличению расстояния в ТШХ с 279 ± 19 до 341 ± 21 м ($p > 0,05$); в группе В – увеличение с 243 ± 25 до 319 ± 29 м ($p < 0,05$); в группе С – с 268 ± 21 до 323 ± 22 м ($p < 0,05$).

Снижение ФК ХСН в группе А наблюдалось у 10 (19%) пациентов, в группе В – у 18 (32%), в группе С – у 16 (31%).

По результатам опроса наблюдаемых пациентов по Миннесотскому опроснику, наиболее часто встречались такие симптомы, как вялость, слабость (58,9%), трудность подъема по лестнице (58,4%) и чувство нехватки воздуха (54,5%). Причем около 40% пациентов жаловались на нарушение ночного сна и чувство беспокойства, а также невозможность заниматься спортом. Чувство депрессии отмечали 34,3% пациентов, отеки голеней и стоп – 20,5%.

С помощью Миннесотского опросника была проведена оценка КЖ пациентов с ХСН-СФВ на фоне лечения (табл. 2). Так, в группе А у пациентов с ХСН-СФВ при повторном осмотре через 12 нед наблюдения общая оценка уменьшилась с $44,5 \pm 2,6$ до $38,4 \pm 2,1$ балла, в группе В – с $45 \pm 2,9$ до $38 \pm 2,2$ балла, в группе С – с $50,9 \pm 3,2$ до $42,7 \pm 2,8$ балла ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что улучшение КЖ по результатам Миннесотского опросника наблюдалось во всех трех группах наблюдения.

Таблица 1. Изменение результатов теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХСН-СФВ за время наблюдения

Группа наблюдения	Пройденное расстояние, м	
	до лечения	после лечения
А (n=53)	279±19	341±21
В (n=56)	243±25	319±29*
С (n=51)	268±21	323±22*

* – статистическая значимость различий в сравнении с показателями до лечения при $p < 0,05$. ХСН-СФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Таблица 2. Изменение КЖ у пациентов с ХСН-СФВ за время наблюдения в течение 12 нед

Группа наблюдения	Оценка КЖ по Миннесотскому опроснику, баллы	
	до лечения	после лечения
А (n=53)	44,5±2,6	38,4±2,1*
В (n=56)	45±2,9	38±2,2*
С (n=51)	50,9±3,2	42,7±2,8*

* – статистическая значимость различий с показателями до лечения ($p<0,05$). КЖ – качество жизни

Таблица 3. Результаты межгруппового анализа показателей КЖ в группах по Миннесотскому опроснику (MLHFO) у больных с ХСН-СФВ за время наблюдения в течение 12 нед

Показатель, баллы	Группа А (n=53)		Группа В (n=56)		Группа С (n=51)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КЖ в целом	44,5±2,6	38,4±2,1*	45±2,9	38±2,2*	50,9±3,2	42,7±2,8*
Физический компонент	31,5±1,0 (70,8%)	26,3±0,6	31,8±1,2 (70,6%)	26,4±1,3	36,2±1,3 (71,1%)	29,8±1,0
Социально-экономический компонент	5,6±0,7 (12,6%)	5,4±1,0	3,9±0,9 (8,7%)	3,6±0,4	6,3±0,9 (12,4%)	6,0±1,0
Психоземotionalный компонент	7,4±0,9 (16,6%)	6,7±0,5	9,3±0,8 (20,7%)	8,0±0,5	8,4±1,0 (16,5%)	6,9±0,8

* – статистическая значимость различий в сравнении с показателями до лечения при $p<0,05$.

При оценке КЖ по Миннесотскому опроснику были выделены его компоненты – физический, социально-экономический и психоземotionalный (табл. 3). Во всех трех группах лечение оказало наибольшее влияние на физический компонент, который преобладал как до, так и после лечения, составив в группе А 31,5±1,0 (70,8%) и 26,3±0,6 балла соответственно, в группе В – 31,8±1,2 (70,6%) и 26,4±1,3 балла соответственно, в группе С – 36,2±1,3 (71,1%) и 29,8±1,0 балла соответственно.

Самые низкие оценки в наблюдаемых группах больных (А, В и С) отмечены при изучении социально-экономического компонента – соответственно 5,6±0,7 (12,6%) балла, 3,9±0,9 (8,7%) и 6,3±0,9 (12,4%) балла до лечения и 5,4±1,0, 3,6±0,4 и 6,0±1,0 балла через 12 нед.

Положительное влияние терапии бета-адреноблокаторами на течение и прогноз у пациентов с ХСН было продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях [19, 20]. Способность ивабрадина улучшать не только КЖ, но и прогноз у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН-СФВ, была продемонстрирована в исследовании BEAUTIFUL [21].

В течение года проспективного наблюдения нами проведена оценка влияния бисопролола и ивабрадина в составе комплексной терапии у больных ИБС с ХСН-СФВ на первичную комбинированную конечную точку, включающую смерть от ССЗ, госпитализацию в связи с острым ИМ и ХСН (табл. 4).

По результатам исследования за год наблюдения случаев смерти в группах А, В и С зарегистрировано не было. Частота развития острого ИМ в течение года наблюдения у пациентов в группах А и С составила соответственно 5,7 и 3,9%.

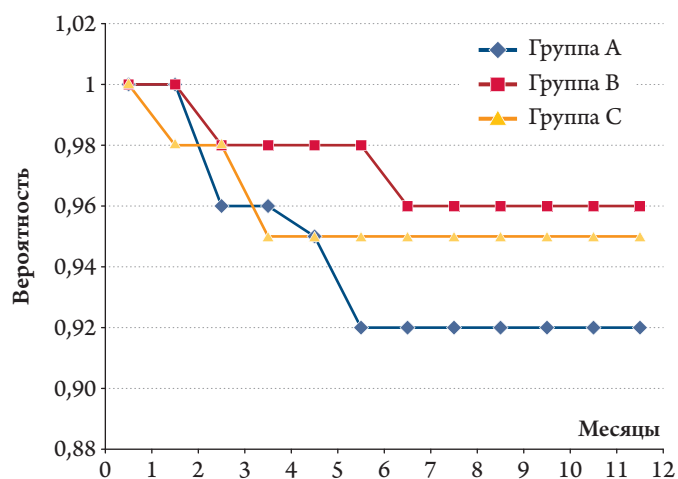
Таблица 4. Влияние бисопролола и ивабрадина на первичную комбинированную конечную точку в течение года наблюдения

Группа	Число госпитализаций по поводу ОИМ	Число госпитализаций в связи с ХСН
А (n=53)	3 (5,7%)	14 (26,4%)
В (n=56)	–	8 (14,3%)
С (n=51)	2 (3,9%)	12 (23,5%)

ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В группе В случаев ИМ зарегистрировано не было. Частота повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, в группе А составила 26,4%, в группе В – 14,3%, в группе С – 23,5%.

Оценка вероятности возникновения повторных госпитализаций в связи с ХСН по методу Каплана–Мейера в группах А, В и С представлена на рис. 2. Показано как снижение риска госпитализаций по поводу острого ИМ и ХСН в течение 1 года наблюдения в группе пациентов, принимавших в составе комплексной терапии бисопролол и ивабрадин, так и улучшение КЖ пациентов.

Рисунок 2. Оценка вероятности повторной госпитализации в связи с ХСН у наблюдаемых пациентов за год

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Заключение

Таким образом, достижение целевой частоты сердечных сокращений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и диастолической дисфункцией I и II типов на фоне терапии с включением биспролола при титровании дозы от 2,5 до 10 мг/сут и ивабрадина – от 10 до 15 мг/сут способствует улучшению качества жизни по результатам Миннесотского опросника через 12 нед наблюдения. Включение комбинации селективного бета-адреноблокатора биспролола и блокатора

if-каналов синусного узла ивабрадина в базисную терапию пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне стабильной ишемической болезни сердца позволяет снизить риск госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности в течение 1 года.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
- 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Cardiology Journal*. 2017;22(1):7–81. [Russian: Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;22(1):7–81]
- Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(5):467–71. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr036
- van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion: Unrecognized HF in older persons with shortness of breath on exertion. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(7):772–7. DOI: 10.1002/ehf.1110
- 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
- Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologia*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатылкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22–8]
- Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: Prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(3):242–52. DOI: 10.1002/ehf.483
- Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154–62. DOI: 10.1007/s00125-012-2579-0
- Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P et al. Prevalence of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER Study (Identification of Patients With Heart Failure and Preserved Systolic Function: An Epidemiological Regional Study). *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(9):1289–96. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.044
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9744):886–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61259-7
- Perepetch N.B. Why reduce heart rate in patients with chronic heart failure? Medical Council. 2013;9:82–91. [Russian: Перепеч Н.Б. Зачем надо уменьшать частоту сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью? *Медицинский Совет*. 2013;9:82–91]
- Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of Magnitude of Heart Rate Reduction on Clinical Outcomes in Patients With Systolic Chronic Heart Failure Receiving Beta-Blockers. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):865–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.023
- Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients With Severe Chronic Systolic Heart Failure (from the SHIFT Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(3):497–503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.033
- Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(1):11–22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8
- Ageev F.T. Diastolic heart failure: 10 years of knowledge. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(1):69–76. [Russian: Агеев Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(1):69–76]
- Vasyuk Yu.A. Guidelines for functional diagnostics in cardiology. Modern methods and clinical interpretation. –M.: Practical medicine;2012. –162 p. [Russian: Васюк Ю.А. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация. –М.: Практическая медицина, 2012. –162 с]. ISBN 978-5-98811-223-4
- Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Heart failure*. 1987;10:198–209
- Zhoubrina E.S., Ageev F.T. Beta-blockers – opportunities of therapy optimization in patients with chronic heart failure in out-patient setting. *Lechaschi Vrach Journal*. 2013;3:80. [Russian: Жубрина Е.С., Агеев Ф.Т. Бета-адреноблокаторы - возможности оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях Лечащий врач. 2013;3:80]
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787–847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9641):807–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.², Рублев В. Ю.³,
Котельников В. Н.¹, Кригер А. Б.², Широбоков В. Г.⁴

¹ ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Владивосток, Россия

² ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса»,
Институт информационных технологий, Владивосток, Россия

³ ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница», Владивосток, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия

Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Цель	Сравнительная оценка прогностической точности моделей летального исхода в стационаре у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ), разработанных на основе современных технологий машинного обучения.
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ 866 электронных историй болезни пациентов (685 мужчин и 181 женщины), оперированных в 2008–2018 гг. по поводу ИБС методом КШ. Анализировали результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, полученных до операции КШ. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 35 (4%) человек, умерших в течение первых 30 сут после КШ, во 2-ю – 831 (96%) пациент с благоприятным исходом операции. Предикторы летального исхода в стационаре выделяли путем многоступенчатой процедуры отбора с анализом статистических гипотез и расчетом весовых коэффициентов. Для построения моделей и верификации предикторов использовали методы машинного обучения: многофакторную логистическую регрессию (ЛР), случайный лес (СЛ) и искусственные нейронные сети (ИНС). Точность моделей оценивали по трем метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность. Кросс-валидацию моделей проводили на тестовых выборках, а контрольную – на когорте пациентов с ИБС после КШ, данные которых не использовались при разработке моделей.
Результаты	Выделены следующие 7 факторов риска летального исхода в стационаре из шкалы EuroSCORE II с наибольшим предиктивным потенциалом – фракция выброса (ФВ) <30%, ФВ 30–50%, возраст больных, недавно перенесенный инфаркт миокарда, поражения периферических артериальных бассейнов, экстренность КШ, хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, и 5 дополнительных предикторов – частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, наличие аортального стеноза, индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и относительный индекс массы миокарда ЛЖ (ОИММЛЖ). Авторские модели на основе методов ЛР, СЛ и ИНС имели более высокие значения AUC и чувствительность по сравнению с классической шкалой EuroSCORE II. Модель ИНС с включением предикторов ИОТ и ОИММЛЖ демонстрировала максимальный уровень прогностической точности, что иллюстрировалось значениями метрик качества: AUC 93%, чувствительность 90%, специфичность 96%. Прогностическая устойчивость моделей подтверждалась результатами контрольной валидации.
Заключение	Использование современных технологий машинного обучения позволило разработать новый алгоритм отбора предикторов и высокоточные модели прогнозирования летального исхода в стационаре после КШ.
Ключевые слова	Методы машинного обучения; прогностические модели; коронарное шунтирование; летальные исходы в стационаре
Для цитирования	Geltser B. I., Shahgeldyan K. J., Rublev V. Y., Kotelnikov V. N., Kriger A. B., Shirobokov V. G. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(10):38–46. [Russian: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Котельников В. Н., Кригер А. Б., Широбоков В. Г. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):38–46]
Автор для переписки	Шахгельдян Карина Иосифовна. E-mail: carinash@vvsu.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из основных причин инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира. Операции коронарного шунтирования (КШ) относятся к одним из наиболее распространенных видов восстановления коронарного кровотока, в связи с чем постоянно возрастает интерес к изучению роли факторов, влияющих на риск развития неблагоприятных исходов оперативного лечения. По данным Американской ассоциации сердца, частота летальных исходов в стационаре после операции КШ составляет 1–3% среди пациентов моложе 70 лет и 5–6% среди лиц старше 70 лет [1]. В последние годы в клинической кардиологии все чаще используются унифицированные инструменты прогнозирования неблагоприятных событий, разработанные по данным крупных проспективных исследований. К классическим моделям прогноза летального исхода в стационаре, т.е. в течение 30 дней после КШ, относят шкалы EuroSCORE II и STS Score (The Society of Thoracic Surgeons). Первая из них включает 18 предикторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных до операции, виды и срочность кардиохирургических вмешательств [2]. Класс убедительности и доказательности этой модели составляет IIa с уровнем достоверности B. В модели стратификации риска Общества торакальных хирургов STS Score в модификации 2014 г. используются 40 клинических и 2 ангиографических предиктора (класс доказательности IB). В рекомендациях 2018 г. рабочей группы по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) подтверждается, что шкалы EuroSCORE II и STS Score имеют сопоставимую прогностическую ценность в оценке риска летального исхода в стационаре после КШ. Обе прогностические системы демонстрировали приемлемую валидность при использовании на различных когортах больных, которым выполнялось КШ [3]. В ряде работ указывается на более высокую прогностическую способность шкалы EuroSCORE II и завышенную оценку рисков, рассчитанных по модели STS Score [4]. Отсутствие «идеальных» прогностических технологий инициирует все большее количество исследований, в которых на основе современных методов машинного обучения реализуются подходы, направленные на совершенствование существующих и разработку новых моделей, стратифицирующих риск летального исхода в стационаре после КШ. Помимо логистической регрессии (ЛР), применяемой в классических шкалах, для построения новых моделей используются также методы машинного обучения, как дерево принятия решений, случайный лес (СЛ), машина опорных векторов, наивный байесовский классификатор, регрессия Кокса, искусственные нейронные сети (ИНС) и др. [5, 6]. Повышение качества прогнозирования и управления риска-

ми должно обеспечиваться за счет междисциплинарной кооперации клиницистов и специалистов в области обработки и анализа данных, результатом которой может быть создание информационных систем, поддерживающих принятие обоснованных врачебных решений.

Цель исследования

Цель исследования: сравнительная оценка точности моделей прогнозирования летального исхода в стационаре у больных ИБС после операции КШ, разработанных на основе современных технологий машинного обучения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных 866 электронных историй болезни пациентов (685 мужчин и 181 женщина) в возрасте от 35 до 81 года с медианой (Me) 63 года, оперированных в 2008–2018 гг. по поводу ИБС методом КШ в отделении сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» г. Владивостока. Все операции КШ были проведены в условиях искусственного кровообращения.

Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю из них вошли 35 (4%) больных, умерших в течение первых 30 сут после КШ, во 2-ю – 831 (96%) больной с благоприятным исходом операции. Причиной смерти у 26 больных 1-й группы был интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), у 6 больных – послеоперационная острая почечная недостаточность. В остальных случаях летальные исходы были связаны с развитием панкреонекроза (1), субарахноидального кровоизлияния (1) и медиастинита (1).

На первом этапе исследования для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с летальными исходами в стационаре, с помощью тестов Стьюдента, Манна–Уитни, хи-квадрат и Фишера был проведен сравнительный анализ 99 факторов, включающих результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований у больных 1-й и 2-й групп до операции КШ. Для дальнейшего анализа отбирали показатели со статистически значимыми межгрупповыми различиями. На втором этапе исследования с помощью однофакторных моделей летального исхода в стационаре уточняли предиктивный потенциал выделенных факторов на основе расчета весовых коэффициентов, характеризующих степень влияния отдельных показателей на риск летального исхода. Разработка указанных моделей проведена на нормализованных данных. На третьем этапе на исследуемой когорте анализировали прогностическую точность шкалы EuroSCORE II, используя 3 метрики: чувствительность и специфичность, которые рассчитывали по отношению к риску смерти >5%, а также площадь под ROC-кривой (AUC). В связи с тем, что среди ана-

лизируемого контингента отсутствовали пациенты, находящиеся до КШ на гемодиализе, в критическом состоянии, имеющие низкую мобильность, активный эндокардит или выраженную неврологическую дисфункцию, из дальнейшего исследования были исключены соответствующие предикторы шкалы EuroSCORE II. На данном этапе были разработаны авторские модели прогнозирования летального исхода в стационаре на основе многофакторной ЛР с использованием предикторов шкалы EuroSCORE II и дополнительных факторов, выделенных на первом и втором этапах исследования. Процедура кросс-валидации моделей обеспечивалась многократным рандомизированным разделением когорты обследованных на обучающую и тестовую выборки в соотношении 75 и 25% соответственно. При этом в тестовые выборки включалось одинаковое число умерших: 8 случайно выбранных пациентов. Контрольная валидация осуществлялась также на когорте из 45 больных ИБС (20 умерших в течение 30 сут после КШ и 25 – с благоприятным исходом операции), оперированных методом КШ в 2015–2019 гг. в отделении сердечно-сосудистой хирургии Медицинского центра Дальневосточного федерального университета. Выборка больных с благоприятным исходом операции была сформирована случайным образом.

На четвертом этапе исследования разрабатывали модели летального исхода в стационаре на основе методов СЛ и ИНС. Повышение прогностической точности авторских моделей осуществляли за счет расширения спектра предикторов, не входящих в шкалу EuroSCORE II, а также за счет подбора параметров моделей. Основными параметрами разработанных моделей СЛ были 1000 деревьев для «голосования» и от 6 до 8 признаков для расщепления. Архитектура моделей ИНС включала 3 скрытых слоя с 7–10 нейронами в каждом. Модели обучали на нормализованных данных. Основным условием включения новых предикторов в модели было улучшение качества последних. С учетом несбалансированности выборок заключение о повышении прогностической точности модели принималось при выполнении двух условий: увеличение значений, по крайней мере, одной из трех метрик качества при стабильном или возросшем уровне обобщенной метрики, полученной как среднее между чувствительностью и специфичностью. В нашем исследовании обобщенная метрика соответствовала результату выбора модели, полученному при использовании коэффициента корреляции Мэттьюса, который часто применяется в задачах с несбалансированной выборкой [7]. Определение чувствительности и специфичности выполняли по отношению к риску смерти >5%, что соответствовало уровню высокого риска согласно шкале EuroSCORE II.

В процессе статистической обработки данных у всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс

коморбидности Чарлсона, а также эхокардиографические индикаторы гипертрофии левого желудочка (ЛЖ): индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Для исключения влияния гендерного фактора ИММЛЖ нормировали на верхнюю границу его референтных значений, ассоциированных с полом: 115 г/м² для мужчин и 95 г/м² для женщин с вычислением относительного индекса массы миокарда ЛЖ (ОИММЛЖ).

Анализ данных и разработку моделей выполняли на языке R в среде R-studio ver. 1.0.153 и на языке Python ver. 3.7.4. Для построения ИНС использовали библиотеки Keras и Tensorflow.

Результаты

Статистический анализ факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных ИБС 1-й и 2-й групп до операции КШ, показал, что большинство из них достоверно не различаются (табл. 1). Так, из 18 непрерывных и категориальных переменных шкалы EuroSCORE II статистически значимые межгрупповые различия фиксировались только по 7 параметрам, к которым относились возраст, фракция выброса (ФВ) ЛЖ <30%, ФВ ЛЖ 30–50%, ранее перенесенный ИМ, атеросклеротическое поражение периферических артериальных бассейнов, экстренность операции КШ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функциональных классов (ФК). Для построения прогностических моделей факторы риска летального исхода в стационаре, ранее апробированные в шкале EuroSCORE II, были дополнены новыми показателями, которые по результатам предварительной обработки данных обладали наибольшим предиктивным потенциалом. К этим факторам относились систолическое АД (САД), пульсовое АД (ПАД), индекс коморбидности Чарлсона и наличие аортального стеноза. Наибольшее отношение шансов (ОШ), характеризующее степень влияния отдельных факторов на вероятность летального исхода в стационаре, имелось при ФВ ЛЖ <30% (ОШ 11,8 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,4 до 66,5); ФВ ЛЖ 30–50% (ОШ 3 при 95% ДИ от 1,5 до 6,9); недавно перенесенном ИМ (ОШ 5,6 при 95% ДИ от 2,8 до 11,4); экстренной операции КШ (ОШ 5,4 при 95% ДИ от 1,7 до 14,3); ХСН III–IV ФК (ОШ 5,1 при 95% ДИ от 2,5 до 10,3), наличии аортального стеноза (ОШ 4,5 при 95% ДИ от 1,44 до 11,73). ОШ других категориальных показателей было существенно ниже и статистически незначимо. Например, сочетание ИБС с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или с сахарным диабетом (СД) 2-го типа не увеличивало риск летального исхода в стационаре. Комбинация ИБС с аортальным стенозом повышала вероятность неблагоприятного исхода, а сочетание ИБС с недоста-

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных ИБС до операции КШ по предикторам EuroSCORE II с дополнениями

Показатели	Объем выборки	1-я группа, n=35	2-я группа, n=831	ОШ (95% ДИ)	p
Всего пациентов, n (%)	866	35 (4)	831 (96)	–	–
Женщины, n (%)	866	10 (28,6)	171 (20,6)	1,56 (от 0,7 до 3,2)	0,35
Мужчины, n (%)	866	25 (71,4)	660 (79,4)	0,64 (от 0,31 до 1,44)	0,36
Возраст, годы, М±SD	866	66,9±5,5	62,9±7,5	–	0,001
Клиренс креатинина ≤50 мл/мин, n (%)	687	7 (20)	65 (10%)	2,3 (от 0,88 до 5,2)	0,109
Клиренс креатинина 50–85 мл/мин, n (%)	687	21 (60)	373 (57,2%)	1,11 (от 0,53 до 2,4)	0,97
Заболевания периферических артерий, n (%)	840	18 (51,4)	238 (29,6)	2,6 (от 1,3 до 5,4)	0,0066
Операция на сердце в анамнезе, n (%)	840	5 (14,3)	75 (9,3)	1,66 (от 0,54 до 4,1)	0,49
Недавно перенесенный ИМ, n (%)	839	19 (55,9)	140 (17,4)	5,6 (от 2,8 до 11,4)	<0,0001
ФВ ЛЖ 30–50%, n (%)	797	16 (45,7)	168 (22)	3 (от 1,5 до 6,9)	0,0023
ФВ ЛЖ <30%, n (%)	797	2 (5,7)	4 (0,52)	11,8 (от 1,4 до 66,5)	0,013
ХСН III–IV ФК, n (%)	854	17 (48,6)	130 (15,6)	5,1 (от 2,5 до 10,3)	<0,0001
Нестабильная стенокардия, n (%)	862	16 (45,7)	460 (55,6)	0,67 (от 0,33 до 1,33)	0,33
Стабильная стенокардия IV ФК, n (%)	862	3 (8,6)	30 (3,6)	2,6 (от 0,56 до 7,9)	0,3
СрДЛА 31–55 мм рт. ст., n (%)	778	7 (20)	111 (14,9)	1,4 (от 0,56 до 3,2)	0,56
СрДЛА ≥55 мм рт. ст., n (%)	778	1 (2,8)	13 (1,7)	1,8 (от 0,07 до 9,8)	1
Экстренная операция КШ, n (%)	861	5 (14,3)	25 (3)	5,4 (от 1,7 до 14,3)	0,002
СА, n (%)	866	7 (20)	28 (23,6)	0,82 (от 0,32 до 1,8)	0,77
ХОБЛ, n (%)	866	6 (17,1)	90 (10,8)	1,7 (от 0,63 до 4)	0,37
Креатинин сыворотки крови*, мкмоль/л, М±SD	768	111,13±30	103,5±21	–	0,15
ФВ ЛЖ*, %, М±SD	797	50,2±11,8	57,7±9,6	–	0,0007
Индекс коморбидности*	864	5,5±1,61	4,7±1,66	–	0,0049
ИМТ*, кг/м², М±SD	771	27,6±6,2	28,8±5,2	–	0,28
Статус курения*, n (%)	859	12 (34,3)	262 (31,5)	1,1 (от 0,54 до 2,3)	0,87
ЧСС*, М±SD	866	74,5±16,6	70±10	–	0,12
САД*, мм рт. ст., М±SD	866	125,7±17,6	133,2±18,2	–	0,018
ДАД*, мм рт. ст., М±SD	866	76,7±9,7	79,2±8,1	–	0,15
ПАД*, мм рт. ст., М±SD	866	48,9±10,3	54±13,9	–	0,0078
Наличие АГ*, n (%)	861	28 (80)	768 (92,4)	0,3 (от 0,13 до 0,78)	0,011
ИОТ задней стенки ЛЖ*, М±SD	786	0,39±0,1	0,42±0,09	–	0,123
ОИММЛЖ*, М±SD	694	1,12±0,346	1,1±0,9	–	0,8
Аортальный стеноз*, n (%)	866	5 (14,3)	30 (3,6)	4,5 (от 1,44 до 11,73)	0,0069

В таблицу включены предикторы EuroSCORE II и дополнительные факторы с наибольшим предиктивным потенциалом. ОШ рассчитывали только для категориальных переменных; * – дополнительные факторы. ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ИОТ – индекс относительной толщины; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка.

точностью митрального, аортального или трикуспидального клапанов не влияло на ближайшие результаты КШ. На этом фоне индекс Чарлсона, указывающий на тяжесть сочетанной патологии, был статистически значимо выше у больных 1-й группы, что ассоциировалось с их более старшим возрастом, значения которого учитываются при расчете данного показателя. Статистический анализ показал также отсутствие межгрупповых различий по таким признакам, как ИМТ, статус курения, частота сердечных сокращений (ЧСС), диастолическое АД (ДАД), гипертрофия миокарда ЛЖ, концентрация креатинина в сыворотке крови и его клиренс. При этом уровень САД

и ПАД у лиц 1-й группы был достоверно ниже, чем во 2-й группе, что может объясняться большей распространенностью среди этих больных аортального стеноза (14,3% против 3,6% соответственно) и меньшей долей артериальной гипертензии (80% против 92,4% соответственно).

На втором этапе исследования для верификации влияния отдельных факторов риска на риск летального исхода в стационаре нами были построены однофакторные модели летального исхода в стационаре с расчетом весовых коэффициентов, характеризующих предиктивную ценность анализируемых показателей (табл. 2). Данный подход существенно расширяет возможности для обработ-

Таблица 2. Весовые коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии для оценки риска госпитальной летальности

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	P
Возраст	0,0788	0,0257	0,0021
Женщины	0,4343	0,3839	0,25793
Клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин	0,8143	0,4423	0,0656
Клиренс креатинина 50–85 мл/мин	0,1151	0,5398	0,7451
Поражение периферических артерий	0,9253	0,3469	0,0077
Операция на сердце в анамнезе	0,4838	0,4980	0,3313
Ранее перенесенный ИМ	1,7285	0,3518	0,0000009
ФВ ЛЖ 30–50%	1,0851	0,3503	0,0020
ФВ ЛЖ $< 30\%$	2,4423	0,8841	0,0057
ХСН III–IV ФК	1,6105	0,3515	0,000005
Нестабильная стенокардия	–0,3977	0,3465	0,2510
Стабильная стенокардия IV ФК	0,9125	0,318	0,1486
СрДЛА 31–55 мм рт. ст.	0,3546	0,4349	0,4148
СрДЛА ≥ 55 мм рт. ст.	0,5031	1,0525	0,6326
Экстренная операция КШ	1,6752	0,5240	0,0014
Другие операции, исключающая операции на сердце	–12,4024	840,2741	0,9882
Сахарный диабет 2-го типа	–0,2108	0,4304	0,6243
ХОБЛ	0,5327	0,4622	0,2491
Креатинин*, мкмоль/мл	0,01331	0,0065	0,0413
Индекс коморбидности*	0,2722	0,0948	0,0041
ИМТ*	–0,0456	0,0355	0,1993
Статус курильщика*	0,0043	0,0097	0,6603
ЧСС*	0,0276	0,0116	0,0172
САД*	–0,0294	0,0122	0,0160
ДАД*	–0,0386	0,0220	0,0796
ПАД*	–0,0348	0,0163	0,0331
ИОТ*	–2,2966	2,2428	0,3058
ОИММЛЖ*	0,0194	0,1734	0,9109
Аортальный стеноз*	1,4929	0,5176	0,0039

* – дополнительные факторы; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; КШ – коронарное шунтирование; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ИОТ – индекс относительной толщины; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка.

ки и анализа информации за счет более детальной оценки степени влияния потенциальных предикторов на результирующую переменную. В результате анализа было установлено, что максимальное значение весового коэффициента (2,44) ассоциируется с ФВ ЛЖ $< 30\%$. Сопоставимыми с ним по величине и уровню достоверности были такие переменные, как недавно перенесенный ИМ, экстренность операции, ХСН III–IV ФК, ФВ ЛЖ 30–50%, нали-

чие аортального стеноза. Менее заметное, но достоверное влияние на ближайшие результаты КШ оказывали поражения периферических артериальных бассейнов, возраст больных, ЧСС, САД, ПАД, индекс коморбидности.

На третьем этапе исследования авторами были разработаны 2 варианта многофакторных моделей летального исхода в стационаре (табл. 3). В первой из них были использованы 7 предикторов шкалы EuroSCORE II, а во второй они были дополнены 2 новыми факторами (ЧСС и аортальный стеноз), высокий прогностический потенциал которых был подтвержден в процессе валидации моделей. При построении последних было установлено, что предикторы в форме непрерывных переменных (возраст, уровень креатинина в сыворотке крови и ФВ) по отношению к их категориальным аналогам, которые используются в шкале EuroSCORE II, обладали лучшими прогностическими свойствами, что подтверждалось метриками качества. В то же время такие предикторы EuroSCORE II, как гендерная принадлежность, ХСН II ФК, стабильная стенокардия IV ФК, ХОБЛ, СД 2-го типа, СрДЛА в авторских многофакторных моделях были статистически незначимы. Напротив, фактор недавно перенесенного ИМ, прогностическая ценность которого в шкале EuroSCORE II была недостаточной ($p > 0,05$), в авторской модели приобретал существенное прогностическое значение ($p < 0,0001$). Это может объясняться большей долей больных с перенесенным ранее ИМ среди лиц 1-й группы по сравнению со 2-й (55,9% против 17,4%). Необходимо также отметить, что в шкале EuroSCORE II использовалась комбинация линейно зависимых показателей возраста и клиренса креатинина, что создавало проблему мультиколлинеарности, ограничивающей ее прогностическую эффективность. Для решения данной проблемы в авторской модели летального исхода в стационаре применяли линейно независимые предикторы (возраст и концентрацию креатинина в сыворотке крови), что позволило повысить точность прогноза. Аналогичные действия, исключающие наличие в одной модели летального исхода в стационаре двух коррелирующих признаков, были выполнены и в отношении показателей САД и ПАД, которые были прямо взаимосвязаны с уровнем ЧСС, а также линейно зависимых факторов возраста и индекса коморбидности. В разработанных моделях все весовые коэффициенты предикторов, за исключением ФВ, имели положительное значение, что указывало на увеличение риска летального исхода в стационаре при наличии этих признаков или повышении их уровня (см. табл. 3). Так, увеличение возраста, концентрации креатинина в сыворотке крови или ЧСС ассоциируется с возрастающим риском летального исхода в стационаре. Напротив, отрицательное значение весового коэффициента ФВ указывает на снижение веро-

Бисопролол / Периндоприл

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ



ПРЕСТИЛОЛ®
10 мг/10 мг

Стабильная хроническая
сердечная недостаточность*

1 таблетка
В ДЕНЬ

***Со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах

[illegible]

Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Таблица 3. Весовые коэффициенты предикторов многофакторных моделей ЛР для прогнозирования госпитальной летальности после операции КШ

Предиктор	Авторская модель ЛР с предикторами EuroSCORE II		Авторская модель ЛР с предикторами EuroSCORE II и дополнениями	
	коэффициент и 95% ДИ	p	коэффициент и 95% ДИ	p
Возраст	0,056 (от 0,0024 до 0,11)	0,04	0,059 (от 0,0054 до 0,12)	0,04
Креатинин сыворотки крови	0,015 (от 0 до 0,03)	0,05	0,015 (от 0 до 0,03)	0,07
Заболевания периферических артерий	0,89 (от 0,12 до 1,66)	0,023	1 (от 0,22 до 1,81)	0,014
Недавно перенесенный ИМ	1,76 (от 0,98 до 2,53)	<0,0001	1,93 (от 1,13 до 2,77)	<0,0001
ФВ	-0,042 (от -0,078 до -0,0065)	0,02	-0,044 (от -0,08 до -0,008)	0,026
Экстренная операция КШ	1,71 (от 0,38 до 3,04)	0,011	1,59 (от 0,18 до 2,87)	0,011
ХСН III–IV ФК	1,69 (от 0,89 до 2,53)	<0,0001	1,73 (от 0,83 до 2,53)	<0,0001
ЧСС*	–	–	0,032 (от 0,004 до 0,06)	0,021
Аортальный стеноз*	–	–	1,61 (от 0,25 до 2,83)	0,0074
Константа	-7,5 (от -11,6 до -3,31)	0,000045	-10,13 (от -15,4 до -5,3)	0,00007

Уровень креатинина, ФВ и ЧСС представлены в форме непрерывных факторов; * – дополнительные факторы; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений. ЛР – логистическая регрессия; КШ – коронарное шунтирование; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 4. Оценка точности авторских моделей для прогнозирования госпитальной летальности после операции КШ

Метод	Предиктор	Тестовые выборки			Выборка для валидации		
		AUC	чувствительность	специфичность	AUC	чувствительность	специфичность
ЛР EuroSCORE II	EuroSCORE II (18)	0,75	0,25	0,92	0,62	0,24	1
ЛР-I	EuroSCORE II (7)	0,83	0,74	0,78	0,62	0,85	0,53
ЛР-II	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз	0,85	0,7	0,8	0,71	0,67	0,69
СЛ-I	EuroSCORE II (7)	0,71	0,69	0,71	0,62	0,71	0,53
СЛ-II	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз + САД	0,78	0,82	0,74	0,67	0,71	0,69
ИНС-I	EuroSCORE II (7)	0,85	0,798	0,895	0,71	0,73	0,72
ИНС-II	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз + САД	0,89	0,83	0,92	0,74	0,76	0,72
ИНС-III	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз + САД+ИОТ + ОИММАЖ	0,93	0,90	0,96	0,803	0,857	0,75

КШ – коронарное шунтирование; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ИОТ – индекс относительной толщины; ОИММАЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка. В скобках указано количество предикторов шкалы EuroSCORE II.

ятности неблагоприятного исхода КШ при увеличении данного фактора.

Сравнительный анализ индикаторов прогностической точности выявил определенные различия моделей EuroSCORE II и авторских многофакторных моделей ЛР (табл. 4). Было установлено, что качество прогноза по метрикам AUC, чувствительности и специфичности для классической шкалы EuroSCORE II с 18 предикторами составляло 0,73; 0,25 и 0,92 соответственно. Эти результаты свидетельствуют о ее недостаточной точности при апробации на анализируемой когорте и необходимости совершенствования. Авторская модель ЛР-I, построенная на 7 статистически значимых предикторах EuroSCORE II, обеспечила на тестовой выборке определенный рост чувствительности (0,74) и AUC (0,83) на фоне более низкой специфичности (0,78). Модель ЛР-II с дополнительным параметром ЧСС и признаком аортального стеноза позволила увеличить специфичность до 0,8 и AUC до 0,85. С целью получения более точ-

ного прогноза нами были разработаны модели на основе других методов машинного обучения: СЛ и ИНС. Построение последних осуществлялось с использованием предикторов EuroSCORE II и их комбинаций с дополнительными факторами. Модель СЛ-I показала худшую эффективность прогнозирования по отношению к ЛР-I и ЛР-II, но лучшую – по отношению к классической модели EuroSCORE II за счет более высокой чувствительности (0,69 против 0,25). После включения дополнительных предикторов (ЧСС, САД и аортальный стеноз) чувствительность модели СЛ-II возросла до 0,82. Значительно более высокую точность показали модели ИНС, что иллюстрировалось лучшими метриками качества. При этом максимальный уровень прогноза точности достигался в модели ИНС-III при включении в ее структуру предикторов ИОТ и ОИММАЖ. В этих случаях AUC составила 93%, чувствительность 90%, а специфичность – 96%. Результаты контрольной валидации авторских моделей на когорте пациентов из другого лечебного учрежде-

ния показали их прогностическую устойчивость, что подтверждалось метриками качества (см. табл. 4). При этом модель ИНС-III демонстрировала максимальную точность прогноза, что подтверждало высокий предиктивный потенциал индикаторов гипертрофии ЛЖ.

Обсуждение

Методы машинного обучения относятся к основным инструментам искусственного интеллекта и все шире используются в различных областях клинической физиологии и медицины, в том числе в прогностических исследованиях [8]. Одним из основных преимуществ современных технологий машинного обучения по отношению к классическим методам статистики является их способность к обработке и анализу множества переменных, выявлению скрытых или неочевидных закономерностей, а также извлечению новых знаний (Data Mining). За последние годы интерес к этому направлению существенно возрос в связи с общим трендом развития цифровых технологий и их внедрением в различные проекты персонализированной медицины [9].

В настоящей работе прогнозирование вероятности летального исхода в стационаре после КШ базировалось на результатах анализа предоперационного статуса больных, что соответствует концепции скрининговой системы EuroSCORE II. Высокое качество предикторов летального исхода в стационаре в нашем исследовании обеспечивалось многоступенчатой процедурой отбора, которая, помимо традиционных статистических методов, включала оценку их информативности с помощью весовых коэффициентов, полученных при построении однофакторных моделей ЛР. Использование данного алгоритма позволило ранжировать отдельные предикторы по степени влияния на вероятность летального исхода в стационаре. Из структуры многофакторных моделей ЛР исключались коррелирующие переменные в связи с проблемой мультиколлинеарности, ухудшающей их прогностический потенциал [10].

Выполнение этих условий позволило повысить прогностическую ценность данных моделей, что иллюстрировалось положительной динамикой метрик качества. Вместе с тем известно, что мультиколлинеарность не является ограничением для моделей на основе СЛ и ИНС [11]. Это позволило при построении последних использовать более широкий спектр дополнительных предикторов и не разобщать их. Так, в построении модели ИНС-III помимо 7 факторов EuroSCORE II, ЧСС, САД, признака аортального стеноза участвовали индикаторы гипертрофии ЛЖ – ИОТ и ОИММЛЖ. Их включение в эту модель позволило максимально повысить уровни AUC, специфичности и чувствительности. Неслучайность комбинации данных предикторов в одной модели

может объясняться закономерной патофизиологической взаимосвязью аортального стеноза с индикаторами гипертрофии ЛЖ и более низким уровнем САД, что было характерным для больных с неблагоприятным исходом КШ. Клиническое значение гипертрофии миокарда ЛЖ в прогнозировании летального исхода в стационаре ассоциируется с ограничением резерва коронарного кровотока на фоне сокращения количества микрососудов на единицу ткани миокарда и увеличением интракардиального сосудистого сопротивления. Кроме того, соотношения показателей ИОТ и ИММЛЖ характеризуют не только выраженность гипертрофии ЛЖ, но и варианты его ремоделирования, что в дальнейшем может быть использовано для детализации прогноза летального исхода в стационаре. Ранее было показано, что у больных ИБС увеличение ИММЛЖ имеет большее прогностическое значение в отношении смертности, чем степень повышения АД, причем наихудший прогноз отмечается при концентрическом типе ремоделирования ЛЖ [12].

В нашем исследовании высокая точность авторских моделей ЛР, СЛ и ИНС подтверждалась многоступенчатой процедурой валидации на тестовых выборках, что иллюстрировалось возрастающими значениями метрик качества, а также контрольной валидацией на когорте пациентов из другого лечебного учреждения. При этом система оценки рисков по шкале EuroSCORE II показала менее точные результаты прогноза по сравнению с авторскими моделями, что было связано, прежде всего, с ее низкой чувствительностью. По мнению ряда авторов, наилучшую прогностическую способность модели чаще всего демонстрируют в тех популяциях, от которых были получены исходные данные [13]. Меньшая эффективность прогнозирования на других популяциях может объясняться региональными особенностями ресурсного обеспечения здравоохранения и другими факторами. Именно поэтому наличие и постоянная актуализация региональных регистров больных ИБС с применением современных методов машинного обучения для обработки и анализа больших данных будут способствовать получению более точной прогностической информации и повышению качества оказания специализированной медицинской помощи.

Заключение

Разработанный алгоритм обработки и анализа больших объемов данных, характеризующих клинико-функциональный статус больных ишемической болезнью сердца до операции коронарного шунтирования, обеспечил высокое качество отбора предикторов летального исхода в стационаре. Прогностические модели на основе методов логистической регрессии, случайного леса и искусственных нейронных сетей показали преимуще-

ства в точности расчета риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования по сравнению с классической шкалой EuroSCORE II. К универсальным предикторам, определяющим высокую точность прогнозирования, помимо 7 факторов шкалы EuroSCORE II, относились такие показатели, как частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление и наличие аортального стеноза. Модель искусственных нейронных сетей-III демонстрировала наибольшую предсказательную ценность за счет предикторов «индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка» и «относительный индекс массы миокарда левого желудочка». Перспективы

дальнейших исследований по данной проблеме связаны с расширением обучающих выборок за счет привлечения данных из других лечебных учреждений, что будет способствовать повышению точности моделей.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов 18-29-03131 и 19-29-01077.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bokeria L.A., Sokolskaya N.O., Kopylova N.S., Alshibaya M.M. Echocardiographic predictors of the severity of the early postoperative period in patients after surgical myocardial revascularization. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(5):8–11. [Russian: Бокерия Л.А., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Алшибая М.М. Эхокардиографические предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(5):8–11]
2. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(4):734–45. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043
3. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;102(2):573–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.105
4. Yamaoka H, Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Kato TS, Dohi S et al. Comparison of modern risk scores in predicting operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *Journal of Cardiology*. 2016;68(2):135–40. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.08.017
5. Allyn J, Allou N, Augustin P, Philip I, Martinet O, Belghiti M et al. A Comparison of a Machine Learning Model with EuroSCORE II in Predicting Mortality after Elective Cardiac Surgery: A Decision Curve Analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169772. DOI: 10.1371/journal.pone.0169772
6. Kilic A, Goyal A, Miller JK, Gjekmarkaj E, Tam WL, Gleason TG et al. Predictive Utility of a Machine Learning Algorithm in Estimating Mortality Risk in Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020;109(6):1811–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.09.049
7. Boughorbel S, Jarray F, El-Anbari M. Optimal classifier for imbalanced data using Matthews Correlation Coefficient metric. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0177678. DOI: 10.1371/journal.pone.0177678
8. Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, Hemingway H, Luscombe NM. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0202344. DOI: 10.1371/journal.pone.0202344
9. Cuocolo R, Perillo T, De Rosa E, Ugga L, Petretta M. Current applications of big data and machine learning in cardiology. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(8):601–7. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.002
10. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression. *Perspectives in Clinical Research*. 2017;8(3):148–51. DOI: 10.4103/picr.PICR_87_17
11. Strobl C, Boulesteix A-L, Kneib T, Augustin T, Zeileis A. Conditional variable importance for random forests. *BMC Bioinformatics*. 2008;9(1):307. DOI: 10.1186/1471-2105-9-307
12. Luan L, Hu H, Li S-C. A Review of Studies of Quality of Life for Chinese-Speaking Patients with Ischemic Heart Disease. *Value in Health Regional Issues*. 2018;15:82–90. DOI: 10.1016/j.vhri.2017.08.013
13. Alizadehsani R, Abdar M, Roshanzamir M, Khosravi A, Kebria PM, Khozeimeh F et al. Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: A comprehensive review. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;111:103346. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2019.103346

Бушуева О. Ю.

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

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ rs1049255 CYBA И rs2333227 MPO АССОЦИИРОВАНЫ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У РУССКИХ ЖИТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

Цель	Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) у русских жителей Центральной России.
Материал и методы	Материалом для исследования послужили образцы ДНК 436 пациентов с ИБС (265 мужчин, 171 женщина; средний возраст 61 год) и 370 относительно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (209 мужчин, 161 женщина; средний возраст 60 лет). Генотипирование проводили путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов.
Результаты	Сравнительный анализ частот генотипов (лог-аддитивная регрессионная модель) показал, что SNP rs1049255 CYBA (отношение шансов – ОШ 0,79 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,65 до 0,96; $p=0,02$) и rs2333227 MPO (ОШ 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,95; $p=0,02$) ассоциировались с пониженным риском развития ИБС, с учетом поправки на пол, возраст. Анализ эффектов, специфических для пола, выявил, что протективный эффект rs1049255 CYBA проявляется только у мужчин (ОШ 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,94; $p=0,16$).
Заключение	Установлен протективный эффект rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO относительно развития ИБС у русских. Протективный эффект rs1049255 CYBA наблюдается только у мужчин.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; окислительный стресс; активные формы кислорода; rs1049255; CYBA; rs2333227; MPO; SNP; половой диморфизм
Для цитирования	Bushueva O.Yu. Genetic Variants rs1049255 CYBA and rs2333227 MPO are Associated with Susceptibility to Coronary Artery Disease in Russian Residents of Central Russia. Kardiologiia. 2020;60(10):47–54. [Russian: Бушуева О. Ю. Генетические варианты rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO ассоциированы с предрасположенностью к ишемической болезни сердца русских жителей Центральной России. Кардиология. 2020;60(10):47–54]
Автор для переписки	Бушуева Ольга Юрьевна. E-mail: olga.bushueva@inbox.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей нозологией в структуре заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Накопленные за последние десятилетия данные представляют важные доказательства роли окислительного стресса в возникновении и прогрессировании ИБС [2, 3]. Окислительный стресс определяется как дисбаланс между генерацией активных форм кислорода (АФК) и активностью антиоксидантов в пользу первых. Результатом окислительного стресса является образование окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), которые существенно способствуют атерогенезу посредством нескольких механизмов: индуцируют активацию и дисфункцию эндотелиальных клеток, образование из макрофагов пенистых клеток, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [4]. Кроме того, обнаружена прямая связь между генерируемыми НАДФ(Н)-оксидазами АФК и уровнем окисленных ЛНП, а также стабильностью атеросклеротических бляшек [5], что подтверждает прямую связь с развитием атеросклероза сосудов и, соответственно, ИБС. Вариации в генах, кодирующих ферменты редокс-гомеостаза, могут влиять на функциональную активность со-

ответствующих ферментов и тем самым определяют восприимчивость к окислительному стрессу.

НАДФ(Н)-оксидаза требуется для оксидантной активности в гладкомышечных клетках и является основным источником производства супероксида в сосудистой сети [6]. Однонуклеотидная замена (SNP) A640G (rs1049255) в 3'UTR-области гена CYBA (кодирующего субъединицу p22phox НАДФ(Н)-оксидазы) локализована в пределах сайта связывания miRNA и может влиять на уровни экспрессии CYBA и активность НАДФ(Н)-оксидазы [7]. Исследования связи однонуклеотидной замены в полиморфном сайте A640G гена CYBA с риском развития ИБС противоречивы. Так, A. Macias-Reyes и соавт. [8] обнаружили ассоциацию генотипа G/G rs1049255 CYBA с развитием ИБС у испанцев; при этом данный SNP не был связан с развитием ИБС в китайской популяции хань [9].

Еще один фермент с прооксидантной активностью – миелопероксидаза (МРО). МРО – фермент, впервые обнаруженный в фагоцитах и являющийся неотъемлемой частью противомикробной защиты [10]. Во время «окислительного взрыва» МРО генерирует значительное количество АФК, таких как гипохлорная кислота, ти-

розильные радикалы, а также химически активные частицы азота. Было показано, что эти метаболиты вовлечены в процессы окислительного разрушения при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [11]. Замена -463G>A в промоторной области гена MPO (rs2333227) приводит к потере сайта связывания для фактора транскрипции SP1 и существенно влияет на экспрессию гена [12].

Убедительно доказано, что повышенные концентрации MPO независимо связаны с увеличением риска развития ИБС [13]. В то же время исследования SNP rs2333227 (-463G>A) MPO с развитием ИБС единичны. Так, в проведенном в 2001 г. в Канаде исследовании был впервые показан протективный эффект полиморфизма -463G>A относительно риска развития ИБС [14]. В мета-анализе N. Tang и соавт. (2013), основанном на исследовании преимущественно китайских популяций, было обнаружено, что генотипы G/A и A/A были существенно связаны с уменьшением риска развития ИБС [15], тогда как в другом мета-анализе, который включал 5 исследований случай-контроль, выполненных в популяциях Нидерландов, Канады, Швеции, Турции и Китая, ассоциации между данным полиморфизмом и риском развития ИБС не обнаружено [16]. В проведенном D. Mandsorwale и соавт. [17] исследовании в индийской популяции ассоциации полиморфизма -463G>A с развитием ИБС выявлено не было. Противоречивость полученных результатов может быть связана с различиями в генетической структуре исследованных популяций.

Исследований связи полиморфных вариантов генов с прооксидантным эффектом rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO с развитием ИБС в русской популяции не проводилось.

Цель исследования

Цель исследования: изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO с развитием ИБС у русских жителей Центральной России.

Материал и методы

Материалом для исследования послужила выборка неродственных русских индивидов, проживающих в Курской области не менее чем в трех поколениях, общей численностью 806 человек. В исследование вошли 436 пациентов с ИБС (265 мужчин, 171 женщина), которые находились на стационарном лечении в Курской областной клинической больнице и в Курской городской клинической больнице скорой медицинской помощи в период 2011–2017 гг. [18]. Группу сравнения составили 370 практически здоровых добровольцев (209 мужчин, 161 женщина) без хронических заболеваний в анамнезе, имевших нормальный уровень артериального давле-

ния (АД) и не получавших гипотензивной терапии [19]. Контрольная выборка была сформирована из здоровых добровольцев, а также во время профессиональных осмотров на промышленных предприятиях, в лечебно-профилактических учреждениях г. Курска и Курской области. С целью контроля перед забором биологического материала проводилось измерение АД, дважды, с интервалом 5 мин. Формирование выборок больных и здоровых осуществлялось сплошным методом.

Группы больных ИБС и контроля были сопоставимы по полу ($p=0,41$). Средний возраст больных ИБС составил 61 год, средний возраст участников контрольной группы – 60 лет ($p=0,57$; табл. 1).

Критерием включения в исследование служил подтвержденный диагноз ИБС, установленный на основании данных анамнеза, инструментальных исследований (наличие ишемических изменений на электрокардиограмме по данным нагрузочных тестов, визуализация зон гипо- и акинезии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в покое или при стресс-ЭхоКГ, выявление клинически значимого атеросклеротического поражения коронарного русла с помощью коронарографии).

Из исследования исключали пациентов с хроническими болезнями печени, почек (с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м²), онкологическими заболеваниями, кардиомиопатией, хронической обструктивной болезнью легких, диффузными заболеваниями соединительной ткани, острыми и хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, эндокринными заболеваниями (в том числе сахарным диабетом 2-го типа), анемией, алкоголизмом. Пациенты с мозговым инсультом в анамнезе также исключались из данного исследования. Все пациенты с ИБС страдали артериальной гипертензией (стадия III, риск 4) и имели хроническую сердечную недостаточность.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех обследуемых брали образцы венозной крови. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием опубликованных методик генотипирования на амплификаторе CFX96, Bio-Rad [20]. Синтез олигонуклеотидных праймеров и зондов осуществлялся компанией «Синтол». Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и в отсутствие информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программной среды R. Гипотезу о нормальности распределения данных проверяли с помощью тестов Шапиро–Уилка и Шпигельхальтера, для проверки однородности групповых дисперсий в случае нормального распределения признаков использовали тест Левена. Поскольку тип распределения данных в большинстве случаев отличался от нормального и/или не соблюдалось условие равенства дисперсий, при сравнении количественных данных использовали непараметрический ранговый критерий Манна–Уитни. Уровень статистической значимости при сравнении номинальных данных рассчитывали с помощью критерия

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемых групп

Показатель		Больные ИБС (n=436)	Контроль (n=370)	P
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]		61 [55; 69]	60 [56; 68]	0,57
Пол	мужчины, n (%)	265 (60,8)	209 (56,5)	0,41
	женщины, n (%)	171 (39,2)	161 (43,5)	
Курение	курящие, n (%)	157 (44)	139 (40,8)	0,542
	некурящие, n (%)	200 (56)	202 (59,2)	
	курящие мужчины	143 (91,1)	128 (92,1)	0,76
	курящие женщины	14 (8,9)	11 (7,9)	
	некурящие мужчины	68 (34)	67 (33,2)	0,86
	некурящие женщины	132 (66)	135 (66,8)	
Индекс массы тела, Me [Q1; Q3]		24,3 [22,5; 27,1]	23,9 [22,7; 26,4]	0,64
Характер основной работы, n (%)	физический	111 (47,6)	57 (60)	0,02
	интеллектуальный	122 (52,4)	38 (40)	
Отягощенная по ССЗ наследственность	есть, n (%)	138 (79,3)	44 (40)	2,05 × 10 ⁻¹⁰
	нет, n (%)	36 (20,7)	66 (60)	
Уровень холестерина, ммоль/л, Me [Q1; Q3]		5,4 [4,58; 6,02]	–	–
Уровень триглицеридов, ммоль/л, Me [Q1; Q3]		1,37 [0,99; 2]	–	–
Возраст манифестации АГ, годы, Me [Q1; Q3]		50 [44; 55]	–	–
Возраст манифестации ИБС, годы, Me [Q1; Q3]		52 [47; 57]	–	–
Функциональный класс стенокардии	II, n (%)	56 (37,1)	–	–
	III, n (%)	90 (59,6)	–	–
	IV, n (%)	5 (3,3)	–	–
Функциональный класс ХСН	I, n (%)	33 (17,6)	–	–
	II, n (%)	152 (81,3)	–	–
	III, n (%)	2 (1,1)	–	–
Наличие ИМ в анамнезе	есть, n (%)	115 (26,4)	–	–
	нет, n (%)	321 (73,6)	–	–

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда.

хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса. С целью устранения эффекта множественных сравнений применяли процедуру Бенджамини–Хокберга для коррекции полученных значений «p». Для описания меры среднего уровня выборочных данных использовали медиану, 1-й и 3-й квартили – Me [Q1; Q3]. При анализе ассоциаций аллелей с риском развития ИБС использовали логистический регрессионный анализ. Оценку ассоциаций генотипов с заболеванием проводили с использованием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанных для лог-аддитивной регрессионной модели с поправками на пол и возраст в программе SNPStats, доступной онлайн (<https://www.snpsstats.net/start.htm>). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки регуляторного потенциала полиморфных вариантов генов использовали биоинформационные ресурсы HaploReg (v4.1) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), QTLbase (<http://mulinlab.org/qtlbase>) и GTex portal (<https://gtexportal.org/home/>).

Результаты

Клинические характеристики участников исследования представлены в табл.1. Распределение частот генотипов rs1049255 СУВА и rs2333227 МРО в общей исследованной выборке соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), однако, в контроле наблюдалось отклонение от равновесия Харди–Вайнберга rs1049255 СУВА за счет увеличения наблюдаемой гетерозиготности ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены модели ассоциаций генотипов исследованных SNP с развитием ИБС. Однако для интерпретации результатов анализа ассоциаций пользовались лог-аддитивной регрессионной моделью, поскольку она предполагает анализ аддитивной модели наследования признака и позволяет оценить вклад каждого аллеля независимо от вклада других аллелей. Был выявлен про-тективный эффект аллеля G rs1049255 СУВА (ОШ 0,80 при 95% ДИ от 0,66 до 0,97; $p = 0,03$) и аллеля A rs2333227 МРО (ОШ 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,94; $p = 0,02$) относительно риска развития ИБС (табл. 2). Сравнительный анализ частот генотипов также показал, что SNP rs1049255 СУВА (ОШ 0,79 при 95% ДИ от 0,65 до 0,96; $p = 0,02$) и rs2333227 МРО (ОШ 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,95; $p = 0,018$) ассоциировались со снижением риска развития ИБС (см. табл. 2).

Учитывая характерный для мультифакторных заболеваний половой диморфизм в проявлении ассоциаций генетических маркеров, мы провели дифференцированный анализ в зависимости от пола (табл. 3). У мужчин отмечался защитный эффект аллеля G rs1049255 СУВА относительно риска развития ИБС на пограничном уровне статистической значимости (ОШ 0,77 при 95% ДИ

Таблица 2. Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO с риском развития ИБС

Генетические модели ассоциаций rs1049255 CYBA с развитием ИБС						
Модели ассоциаций		Минорный аллель/ Генотипы	Контроль (n=370)	Больные ИБС (n=436)	ОШ (95% ДИ)	p*
Ассоциации аллелей		G	0,51	0,46	0,80 (от 0,66 до 0,97)	0,03
Ассоциации генотипов	кодоминантная модель	A/A	74 (20%)	136 (31,2%)	1	0,0005
		A/G	211 (57%)	200 (45,9%)	0,51 (от 0,36 до 0,72)	
		G/G	85 (23%)	100 (22,9%)	0,63 (от 0,42 до 0,95)	
	доминантная модель	A/A	74 (20%)	136 (31,2%)	1	0,0002
		A/G-G/G	296 (80%)	300 (68,8%)	0,54 (от 0,39 до 0,75)	
	рецессивная модель	A/A-A/G	285 (77%)	336 (77,1%)	1	0,97
		G/G	85 (23%)	100 (22,9%)	0,99 (от 0,71 до 1,38)	
	модель сверхдоминирования	A/A-G/G	159 (43%)	236 (54,1%)	1	0,0013
		A/G	211 (57%)	200 (45,9%)	0,63 (от 0,48 до 0,84)	
	лог-аддитивная модель		–	–	–	0,79 (от 0,65 до 0,96)
Генетические модели ассоциаций rs2333227 MPO с развитием ИБС						
Ассоциации аллелей		A	0,184	0,140	0,72 (от 0,55 до 0,94)	0,02
Ассоциации генотипов	кодоминантная модель	G/G	246 (66,5%)	320 (73,4%)	1	0,045
		G/A	112 (30,3%)	110 (25,2%)	0,76 (от 0,56 до 1,04)	
		A/A	12 (3,2%)	6 (1,4%)	0,38 (от 0,14 до 1,03)	
	доминантная модель	G/G	246 (66,5%)	320 (73,4%)	1	0,038
		G/A-A/A	124 (33,5%)	116 (26,6%)	0,73 (от 0,54 до 0,98)	
	рецессивная модель	G/G-G/A	358 (96,8%)	430 (98,6%)	1	0,068
		A/A	12 (3,2%)	6 (1,4%)	0,41 (от 0,15 до 1,10)	
	модель сверхдоминирования	G/G-A/A	258 (69,7%)	326 (74,8%)	1	0,13
		G/A	112 (30,3%)	110 (25,2%)	0,79 (от 0,58 до 1,07)	
	лог-аддитивная модель		–	–	–	0,72 (от 0,55 до 0,95)

* – p с коррекцией на пол и возраст; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; полужирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

Таблица 3. Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO с риском развития ишемической болезни сердца в зависимости от пола

Ген/SNP	Минорный аллель/ генотипы	Контроль	Больные ИБС	ОШ (95% ДИ)	p*
Мужчины		n=209	n=265		
rs1049255 CYBA	G	0,519	0,455	0,77 (от 0,60 до 1,00)	0,049
	A/A	38 (18,2%)	84 (31,7%)	0,72 (от 0,55 до 0,94) **	0,016**
	A/G	125 (59,8%)	121 (45,7%)		
	G/G	46 (22%)	60 (22,6%)		
rs2333227 MPO	A	0,179	0,142	0,75 (от 0,53 до 1,07)	0,13
	G/G	142 (67,9%)	192 (72,5%)	0,75 (от 0,52 до 1,07) **	0,12**
	G/A	59 (28,2%)	71 (26,8%)		
	A/A	8 (3,8%)	2 (0,8%)		
Женщины		n=161	n=171		
rs1049255 CYBA	G	0,509	0,456	0,84 (от 0,62 до 1,14)	0,3
	A/A	36 (22,4%)	52 (30,4%)	0,82 (от 0,60 до 1,11) **	0,2**
	A/G	86 (53,4%)	79 (46,2%)		
	G/G	39 (24,2%)	40 (23,4%)		
rs2333227 MPO	A	0,189	0,137	0,68 (от 0,45 до 1,03)	0,08
	G/G	104 (64,6%)	128 (74,8%)	0,66 (от 0,43 до 1,01) **	0,052**
	G/A	53 (32,9%)	39 (22,8%)		
	A/A	4 (2,5%)	4 (2,3%)		

* – p с коррекцией на возраст; ** – показатели, рассчитанные для лог-аддитивной регрессионной модели с коррекцией на пол и возраст; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; полужирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

от 0,60 до 1,00; $p=0,049$); лог-аддитивная модель ассоциаций генотипов выявила протективный эффект rs1049255 CYBA относительно риска развития ИБС у мужчин (ОШ 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,94; $p=0,016$). При этом у женщин ассоциаций не обнаружено.

Обсуждение

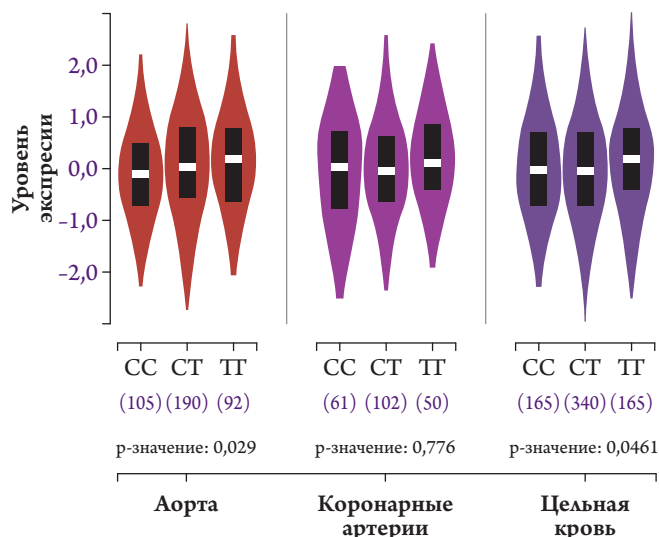
НАДФ(Н)-оксидазы, продуцирующие супероксидный анионный радикал в результате окисления НАДФ(Н) или НАД(Н), служат преобладающим источником супероксидных анионных радикалов в коронарных артериях [5]. НАДФ(Н)-оксидазы в наибольшей степени экспрессируются в фибробластах, эндотелиальных, гладкомышечных и иммунных клетках, инфильтрирующих стенки сосудов, и фагоцитах [21]. Молекулярный комплекс НАДФ(Н)-оксидазы состоит из ассоциированных с мембранами субъединиц, одной из которых является $p22^{phox}$ (так называемый цитохром *b*, или CYBA). Поскольку субъединица CYBA является каналом для транспорта электронов НАДФ(Н)-оксидазы через мембрану, она в наибольшей степени влияет на активность НАДФ(Н)-оксидазы. Полиморфизм 640A>G, локализованный в 3' нетранслируемой области гена, не приводит к аминокислотной замене, однако показано, что генотип AA ассоциирован с повышением продукции АФК на 30% по сравнению с таковой у гомозигот GG [22]. Примечательно, что rs1049255-cis-eQTL, ассоциированные с рисковым аллелем А (Т) CYBA, связаны с повышением экспрессии гена в аорте (нормализованный размер эффекта – $NES=0,05$; $p=0,029$), коронарных артериях ($NES=0,01$; $p=0,766$), цельной крови ($NES=0,03$; $p=0,046$) и, следовательно, повышенной генерацией АФК в этих таргетных для CC3 тканях (<https://gtexportal.org/>; рис. 1).

Согласно данным базы HaploReg (v4.1), rs1049255 CYBA располагается в регионе связывания ДНК с гистон H3, характеризующимся монометилированием лизина 4 (H3K4me1) и маркирующим энхансеры в провоспалительных моноцитах-CD14+. Действие этой гистоновой метки усиливается ацетилизацией лизина-27 гистона H3 (H3K27ac), маркирующим энхансеры в первичных моноцитах периферической крови, в правом желудочке сердца, моноцитах CD14+.

Последующий биоинформатический анализ mQTL (локусов количественных признаков метилирования) выявил, что аллель риска А rs1049255 CYBA связан с cis-mQTL, ассоциированными со снижением метилирования ДНК в периферической крови (табл. 4). Следовательно, носительство данного аллеля может быть связано с повышением экспрессии CYBA посредством механизмов mQTL-ассоциированного снижения метилирования.

Таким образом, биоинформатический анализ показал, что rs1049255 CYBA характеризуется высоким регуля-

Рисунок 1. Влияние носительства различных генотипов rs1049255 на экспрессию CYBA в аорте, коронарных артериях и цельной крови (по данным GTEx Portal)



торным потенциалом, в том числе посредством эпигенетических механизмов регуляции генной экспрессии.

Наше исследование также показало, что rs1049255 CYBA ассоциирован с развитием ИБС только у мужчин и не связан с предрасположенностью к заболеванию у женщин. В основе этих различий могут лежать два основных механизма. Во-первых, пол имеет большое значение как в регуляции АД, так и в формировании предрасположенности к атеросклерозу, что объясняется не только дифференциальной регуляцией биодоступности оксида азота (NO), но и гендерными различиями в генерации супероксидного анионного радикала [23], основным источником которого служат НАДФ(Н)-оксидазы, в частности, исследованный нами CYBA. Во-вторых, курильщиков среди мужчин было гораздо больше, чем среди женщин. Учитывая, что сигаретный дым является основным средовым источником супероксида [24], можно предположить, что избыток супероксида, обусловленный воздействием компонентов сигаретного дыма, в сочетании с носительством функционально более активного аллеля А rs1049255 CYBA может способствовать повышенному риску развития ИБС именно у мужчин.

Еще одним SNP, показавшим ассоциацию с развитием ИБС в популяции Центральной России, был rs2333227 MPO. Полиморфизм -463G>А гена MPO может быть связан с восприимчивостью к ИБС посредством нескольких молекулярных механизмов. Было показано, что MPO способствует дисфункции эндотелия и вазоконстрикции за счет увеличения потребления NO [25]. MPO может потреблять NO в каталитической реакции, действуя как его каталитический поглотитель, ограничивая тем самым его биодоступность in vivo. Кроме того, генерируемая MPO хлорноватистая кислота может вступать в химиче-

Таблица 4. Cis-mQTL, ассоциированные с «рисковым» аллелем A rs1049255 CYBA в периферической крови

СрG-сайт (геномный регион)	Размер эффекта (beta)	p ¹	FDR ²
cg05463589 (chr16:88706426)	-0,35405	4,83×10 ⁻¹⁸	2,33×10 ⁻¹²
cg05463589 (chr16:88706426)	-0,36935	9,38×10 ⁻¹⁸	4,34×10 ⁻¹²
cg00362322 (chr16:88704230)	-0,0273	1,29×10 ⁻¹⁶	–
cg21593409 (chr16:88706389)	-0,34401	2,28×10 ⁻¹⁶	9,74×10 ⁻¹¹
cg05463589 (chr16:88706426)	-0,36793	2,68×10 ⁻¹⁶	1,21×10 ⁻¹⁰
cg05463589 (chr16:88706426)	-0,35159	1,59×10 ⁻¹⁵	8,55×10 ⁻¹⁰
cg00362322 (chr16:88704230)	-0,32524	3,57×10 ⁻¹⁵	1,35×10 ⁻⁹
cg00362322 (chr16:88704230)	-0,32951	7,85×10 ⁻¹⁵	2,88×10 ⁻⁹
cg21593409 (chr16:88706389)	-0,30911	2,78×10 ⁻¹⁴	9,7×10 ⁻⁹
cg05463589 (chr16:88706426)	-0,32285	3,1×10 ⁻¹³	1,13×10 ⁻⁷
cg05202654 (chr16:88706241)	-0,2978	7,1×10 ⁻¹²	1,91×10 ⁻⁶
cg21593409 (chr16:88706389)	-0,29932	2,91×10 ⁻¹¹	7,93×10 ⁻⁶
cg05202654 (chr16:88706241)	-0,29788	4,61×10 ⁻¹¹	1,22×10 ⁻⁵
cg00362322 (chr16:88704230)	-0,28602	8,3×10 ⁻¹⁰	0,000199
cg08155347 (chr16:88704957)	-0,2629	1,45×10 ⁻⁹	0,000273
cg00816037 (chr16:88812342)	-0,245	1,63×10 ⁻⁹	0,000306
cg05202654 (chr16:88706241)	-0,25173	9,04×10 ⁻⁹	0,00152
cg26748794 (chr16:88804051)	-0,24464	1,71×10 ⁻⁸	0,00275
cg21593409 (chr16:88706389)	-0,24545	3,17×10 ⁻⁸	0,00583
cg00362322 (chr16:88704230)	-0,25588	4,21×10 ⁻⁸	0,00719
cg26748794 (chr16:88804051)	-0,23896	6,85×10 ⁻⁸	0,01

В таблицу 4 включены результаты исследований европейских популяций, представленных ресурсом QTLbase (<http://mulinlab.org/qtlbase>)

¹ – p-уровень значимости; ² – p-уровень значимости после коррекции поправок на множественные сравнения методом false discovery rate (FDR).

Таблица 5. Cis-mQTL, ассоциированные с «протективным» аллелем A rs2333227 MPO в периферической крови

cis-mQTL, ассоциированные с аллелем A rs2333227 MPO в периферической крови

№	СрG-сайт (геномный регион)	Размер эффекта (beta)	p ¹	FDR ²
1.	cg13734043 (chr17:56270198)	0,283395	2×10 ⁻⁸	0,01
2.	cg13734043 (chr17:56270198)	0,26839	1,2×10 ⁻⁸	0,005
3.	cg13734043 (chr17:56270198)	0,31877	1,49×10 ⁻⁹	0,001
4.	cg13734043 (chr17:56270198)	0,281783	9,47×10 ⁻¹⁰	0,001

В таблицу 5 включены результаты исследований европейских популяций, представленных ресурсом QTLbase (<http://mulinlab.org/qtlbase>);

¹ – p-уровень значимости; ² – p-уровень значимости после коррекции поправок на множественные сравнения методом false discovery rate (FDR).

ские реакции непосредственно с L-аргинином – ключевым субстратом для синтазы оксида азота (NOS), а образовавшийся хлорированный L-аргинин ингибирует продуцирование NO в эндотелиальных клетках, что влияет на эндотелийзависимую вазорелаксацию [26]. МРО также может вносить вклад в развитие ССЗ через увеличение жесткости артериальной стенки в результате ее окислительной модификации и ремоделирования и вследствие опосредованной МРО активации металлопротеиназ [27].

Анализ локусов количественных признаков показал, что rs2333227 МРО связан с cis-mQTL, ассоциированными с увеличением метилирования четырех СрG-сайтов в гене МРО (см. табл. 5). Повышение уровня метилирования МРО у носителей аллеля А, соответственно, может влиять на снижение его экспрессии, и, как следствие, уменьшение выработки АФК, чем также могут быть обусловлены защитные механизмы аллеля А относительно

риска развития ИБС. Обращает внимание то, что аллель А rs2333227 МРО связан с cis-pQTL, снижающими экспрессию белка МРО (белок P05164) в периферической крови ($p=1,17 \times 10^{-10}$), причем у пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза [28].

Согласно данным базы HaploReg (v4.1), rs2333227 МРО располагается в регионе связывания ДНК с модифицированным гистоном H3K4me1, маркирующим энхансеры (в моноцитах периферической крови, моноцитах CD14+), с модифицированным гистоном H3K4me3, маркирующим промоторы (в правом желудочке сердца, моноцитах CD14+), с модифицированным гистоном H3K27ac, маркирующим энхансеры (в первичных моноцитах периферической крови, в правом желудочке сердца, моноцитах CD14+). Следовательно, выявленные регуляторные эффекты rs2333227 МРО реализуются посредством широкого спектра эпигенетических механизмов.

Заключение

Таким образом, впервые установлена ассоциация rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO с развитием ишемической болезни сердца в популяции Центральной России. Учитывая выраженные прооксидантные эффекты этих генов и доказанную значимость генерируемых с их участием активных форм кислорода в развитии коронарного атеросклероза, механизмы обнаруженных ассоциаций, вероятнее всего, связаны с защитными эффектами аллелей, ассоциированных со снижением продукции оксидантов. Кроме того, наша работа показала, что протективный эффект аллеля G rs1049255 CYBA проявляется только у мужчин, представляя дополнительные доказательства значимой роли пол-специфических эффектов в формировании предрасположенности к ишемической болезни сердца. Следует также отметить, что биоинформатический анализ rs1049255 CYBA и rs2333227 MPO выявил высокий регуляторный потенциал исследованных однонуклеотидных полиморфизмов, предполагая потенциально важную роль эпигенетических механизмов в регуляции генной экспрессии. С практической точки зрения, полученные результаты могут быть использованы

для разработки новых подходов к профилактике и лечению ишемической болезни сердца, основанных на «борьбе» с окислительным стрессом.

Благодарности

Автор выражает благодарности за консультирование на различных этапах выполнения исследования Иванову В.П., Заслуженному деятелю науки РФ, д.м.н., профессору кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета; Полоникову А.В., д.м.н., профессору кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, директору НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR et al. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(25):S1–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.002
2. Lubrano V, Pingitore A, Traghella I, Storti S, Parri S, Berti S et al. Emerging Biomarkers of Oxidative Stress in Acute and Stable Coronary Artery Disease: Levels and Determinants. *Antioxidants*. 2019;8(5):115. DOI: 10.3390/antiox8050115
3. Golubenko M.V., Babushkina N.P., Zarubin A.A., Salakhov R.R., Makeeva O.A., Markova V.V. et al. Association of the mitochondrial DNA haplogroup H1 variants with the risk of acute cardiovascular events. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):19–31. [Russian: Голубенко М.В., Бабушкина Н.П., Зарубин А.А., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Маркова В.В. и др. Ассоциация вариантов гаплогруппы H1 митохондриальной ДНК с риском сердечно-сосудистых катастроф. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):19–31]. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2020;41(24):2313–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
5. Sorescu D, Weiss D, Lassègue B, Clempus RE, Szöcs K, Sorescu GP et al. Superoxide Production and Expression of Nox Family Proteins in Human Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(12):1429–35. DOI: 10.1161/01.CIR.0000012917.74432.66
6. Prieto-Bermejo Rodrigo, Hernández-Hernández Angel. The Importance of NADPH Oxidases and Redox Signaling in Angiogenesis. *Antioxidants*. 2017;6(2):32. DOI: 10.3390/antiox6020032
7. Liu C, Rennie WA, Carmack CS, Kanoria S, Cheng J, Lu J et al. Effects of genetic variations on microRNA: target interactions. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(15):9543–52. DOI: 10.1093/nar/gku675
8. Macías-Reyes A, Rodríguez-Esparragón F, Caballero-Hidalgo A, Hernández-Trujillo Y, Medina A, Rodríguez-Pérez JC. Insight into the role of CYBA A640G and C242T gene variants and coronary heart disease risk. A case-control study. *Free Radical Research*. 2008;42(1):82–92. DOI: 10.1080/10715760701796918
9. Liu S, Li X, Wang J, Ji J, Liu J, Lin Y et al. The rs9932581 and rs1049255 Polymorphisms in CYBA is not Associated with Pre-eclampsia in Chinese Han Women. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(4):1471–8. DOI: 10.1159/000447850
10. Winterbourn CC, Vissers MC, Kettle AJ. Myeloperoxidase: Current Opinion in Hematology. 2000;7(1):53–8. DOI: 10.1097/00062752-200001000-00010
11. Zelzer S, Enko D, Pilz S, Tomaschitz A, März W, Meinitzer A. Myeloperoxidase, asymmetric dimethyl-arginine and the renin-angiotensin-aldosterone-system in cardiovascular risk patients: Cross-sectional findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinical Biochemistry*. 2017;50(13–14):739–45. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.013
12. Desikan R, Narasimhulu CA, Khan B, Rajagopalan S, Parthasarathy S. Myeloperoxidase (MPO): Do We Need Inhibitors? In: *Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus* [ISBN: 978-3-319-60323-0]. Kartha CC, Ramachandran S, Pillai RM, editors -Cham: Springer International Publishing; 2017. - P. 535-571. [DOI: 10.1007/978-3-319-60324-7_24].
13. Afshinnia F, Zeng L, Byun J, Gadegbeku CA, Magnone MC, Whatling C et al. Myeloperoxidase Levels and Its Product 3-Chlorotyrosine Predict Chronic Kidney Disease Severity and Associated Coronary Artery Disease. *American Journal of Nephrology*. 2017;46(1):73–81. DOI: 10.1159/000477766
14. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C, Thérioux P, Rouleau GA. A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians. *American Heart Journal*. 2001;142(2):336–9. DOI: 10.1067/mhj.2001.116769
15. Tang N, Wang Y, Mei Q. Myeloperoxidase G-463A polymorphism and susceptibility to coronary artery disease: A meta-analysis. *Gene*. 2013;523(2):152–7. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.131

16. Chang C, Gao B, Liu Z, Mao J, Jiang G. The myeloperoxidase -463G/A polymorphism and coronary artery disease risk: A meta-analysis of 1938 cases and 1990 controls. *Clinical Biochemistry*. 2013;46(16-17):1644-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.09.002
17. Mandsorwale D, Nagtilak S, Lalchandani A, Srivastava AK. Role of -463 G/A genetic polymorphism & myeloperoxidase activity in prediction of cardiovascular disease. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. 2014;2(4D):1402-7. [Av. at: <http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2014/07/SJAMS-24D1402-1407.pdf>]
18. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, Sirotina S, Ponomarenko I, Bocharova A et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*. 2017;627:451-9. DOI: 10.1016/j.gene.2017.07.004
19. Bushueva O, Solodilova M, Ivanov V, Polonikov A. Gender-specific protective effect of the -463G>A polymorphism of myeloperoxidase gene against the risk of essential hypertension in Russians. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(11):902-6. DOI: 10.1016/j.jash.2015.08.006
20. Packer BR, Yeager M, Burdett L, Welch R, Beerman M, Qi L et al. SNP500Cancer: a public resource for sequence validation, assay development, and frequency analysis for genetic variation in candidate genes. *Nucleic Acids Research*. 2006;34(90001):D617-21. DOI: 10.1093/nar/gkj151
21. Katsuyama M. NOX/NADPH Oxidase, the Superoxide-Generating Enzyme: Its Transcriptional Regulation and Physiological Roles. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2010;114(2):134-46. DOI: 10.1254/jphs.10R01CR
22. Schirmer M, Hoffmann M, Kaya E, Tzvetkov M, Brockmöller J. Genetic polymorphisms of NAD(P)H oxidase: variation in subunit expression and enzyme activity. *The Pharmacogenomics Journal*. 2008;8(4):297-304. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500467
23. Dantas A, Franco M, Silva-Antonialli MM, Tostes RC, Fortes ZB, Nigro D et al. Gender differences in superoxide generation in microvessels of hypertensive rats: role of NAD(P)H-oxidase. *Cardiovascular Research*. 2004;61(1):22-9. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.10.010
24. Dikalov S, Itani H, Richmond B, Arslanbaeva L, Vergeade A, Rahman SMJ et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019;316(3):H639-46. DOI: 10.1152/ajp-heart.00595.2018
25. Baldus S, Rudolph V, Roiss M, Ito WD, Rudolph TK, Eiserich JP et al. Heparins Increase Endothelial Nitric Oxide Bioavailability by Liberating Vessel-Immobilized Myeloperoxidase. *Circulation*. 2006;113(15):1871-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590083
26. Yang J, Cheng Y, Ji R, Zhang C. Novel model of inflammatory neointima formation reveals a potential role of myeloperoxidase in neointimal hyperplasia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(6):H3087-93. DOI: 10.1152/ajp-heart.00412.2006
27. Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Rosselló-Urgell J, Huguet-Re-decilla P, Stone JH, Vilardell-Tarres M. Metalloproteinase-2 and -9 in Giant Cell Arteritis: Involvement in Vascular Remodeling. *Circulation*. 2005;112(2):264-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.520114
28. Yao C, Chen G, Song C, Keefe J, Mendelson M, Huan T et al. Genome-wide mapping of plasma protein QTLs identifies putatively causal genes and pathways for cardiovascular disease. *Nature Communications*. 2018;9(1):3268. DOI: 10.1038/s41467-018-05512-x

Седов Д.С.¹, Федотов Э.А.², Ребров А.П.¹¹ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия² Областная станция переливания крови, Саратов, Россия

Является ли N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе?

Цель	Оценка роли N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как предиктора сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов, получающих программный гемодиализ (ПГД).
Материал и методы	В исследование включено 74 пациента (мужчин – 64,8%) старше 18 лет, получающих ПГД. При обработке данных учитывались средние значения стандартных биохимических показателей за 16 месяцев. На момент включения в исследование определен уровень NT-proBNP, выполнены трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и биоимпедансометрия. Оценена кумулятивная частота СССР в течение 16 месяцев у пациентов с различным уровнем NT-proBNP (quartile 1: <1127 пг/мл, quartile 1–4: 1127–3210 пг/мл, quartile 4: >3210 пг/мл) с использованием метода Каплана – Мейера. Для оценки NT-proBNP как предиктора СССР построены операционные характеристические кривые наблюдателя (ROC-кривые).
Результаты	Сывороточный уровень NT-proBNP составил 2114,5 [1127; 3210,4] пг/мл. В течение 16 месяцев СССР зафиксированы у 25,6% пациентов. Риск СССР увеличивался у пациентов по мере увеличения квартиля NT-proBNP при анализе кривых Каплана-Мейера (Log-Rank test, $p=0,032$). При этом СССР не развивались у пациентов с концентрацией NT-proBNP менее 1127 пг/мл. ROC-анализ показал хорошую предсказательную ценность NT-proBNP ($p=0,006$, AUC 0,71, 95% ДИ: 0,59–0,83). Оптимальный порог отсечения уровня NT-proBNP, прогнозирующего развитие СССР, составил 2093 пг/мл (чувствительность 84,2%, специфичность 58,2%). СССР развивались у пациентов с большими значениями объемных параметров миокарда, косвенными признаками гипергидратации (более высокие додиализный уровень натрия и систолическое давление в легочной артерии), меньшими объемами субституата за процедуру диализа и при наличии систолической дисфункции левого желудочка ($p<0,05$).
Заключение	Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов, получающих программную экстракорпоральную терапию, существенно превышает средние значения в общей популяции. Можно полагать, что NT-proBNP при концентрации в сыворотке крови в диапазоне 1127–2093 пг/мл может использоваться в качестве предиктора высокого риска развития СССР в диализной популяции. Выраженные структурные изменения миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка и гипергидратация – факторы, способствующие развитию СССР на ПГД. Большие объемы замещающего раствора на ПГД ассоциированы с меньшей частотой СССР в диализной популяции.
Ключевые слова	Хроническая болезнь почек; программный гемодиализ; NT-proBNP; сердечно-сосудистый риск; сердечно-сосудистые заболевания
Для цитирования	Sedov D. S., Fedotov E. A., Rebrov A. P. Is the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide a predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients? Kardiologiya. 2020;60 (10):55–61. [Russian: Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П. Является ли N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе? Кардиология. 2020;60(10):55–61]
Автор для переписки	Седов Дмитрий Сергеевич. E-mail: 77sedov77@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) преобладают среди других причин смерти пациентов на программном гемодиализе (ПГД) [1–3]. Важнейшим остается вопрос диагностики ССЗ и прогнозирования развития сердечно-сосудистых событий (ССС) с целью выделения групп риска на ПГД и разработки мер, на-

правленных на улучшение прогноза. Недавнее исследование показало, что такие маркеры, как N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP), связаны с развитием СССР в общей популяции [4]. При этом NT-proBNP имеет более длительный период полураспада и более стабилен in vitro,

что делает его определение более удобным и надежным [5]. В настоящее время остается открытым вопрос о возможности использования NT-proBNP для прогнозирования ССС на ПГД [6]. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC, 2016 г.), уровнем NT-proBNP, влияющим на прогноз в общей популяции, является концентрация более 125 пг/мл [7]. В одной из ранее опубликованных работ показано, что сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на гемодиализе значительно превышает средние популяционные значения [8]. Данный факт необходимо учитывать при оценке уровня NT-proBNP в диализной популяции, так как значения прогормона, оказывающие влияние на прогноз у пациентов на ПГД, могут отличаться от таковых в общей популяции.

Материал и методы

В течение 16 месяцев под наблюдением находились 74 пациента (48 мужчин – 64,8%) с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), получающих амбулаторное лечение ПГД методом гемодиализа на аппарате искусственная почка Fresenius 5008 (Германия) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и высокопоточных диализаторов. Все пациенты получали адекватный диализ: 3 дня в неделю, не менее 4 часов эффективного времени за процедуру, фактическая доза диализа за сеанс гемодиализа (spKt/V) $>1,4$; недельный объем субституата (замещающего раствора) >63 л/нед.

Пациенты соответствовали критериям включения в исследование (возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании) и не имели критериев исключения из исследования (неудовлетворительная визуализация сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ); клапанные пороки сердца (врожденные и/или приобретенные до начала заместительной почечной терапии); острые инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатиты В и С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез и т.п.) или хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.); хроническая обструктивная болезнь легких; онкологические, лимфопролиферативные заболевания, в том числе в анамнезе).

Всем участникам исследования ежемесячно проводились стандартные клинико-биохимические исследования. Учитывая лабильность показателей на ПГД, при статистической обработке использовались средние значения лабораторных показателей и дозы диализа за 16 месяцев. Всем пациентам на момент включения в исследование определен сывороточный уровень NT-proBNP методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием

коммерческого набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Уровень прогормона исследовался на вторые сутки после процедуры ПГД. Результаты реакции учитывались на фотометре iMark (BioRad, США). Содержание NT-proBNP в анализируемых сыворотках и контрольных образцах определяли по калибровочному графику с использованием программы управления фотометром «Zemfra» и выражали в пг/мл. Референсной принимали концентрацию NT-proBNP <200 пг/мл, которая определена в сыворотке крови 165 здоровых лиц в возрасте 20–50 лет. В междиализный промежуток у всех пациентов определены стандартные эхокардиографические показатели на комплексе Acuson 128 XP/10 (Siemens-Acuson, США) и биоимпедансометрия на аппарате Body Composition Monitor (Fresenius, Германия).

Выделено три группы пациентов согласно сывороточному уровню NT-proBNP по мере увеличения квартильного уровня прогормона: quartile 1: <1127 пг/мл, quartile 1–4: $1127–3210$ пг/мл, quartile 4: >3210 пг/мл.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Для описания признаков, распределение которых отличается от нормального, указаны медиана, нижний и верхний квартили (Med; 25–75%). Связь между показателями оценена с использованием непараметрического метода ранговых корреляций Спирмена. Для оценки различий количественных признаков в двух независимых группах использован критерий Манна–Уитни. Оценка различий частоты признака в нескольких независимых группах проводилась с использованием критерия Пирсона χ^2 . Кумулятивная частота ССС в зависимости от квартиля NT-proBNP оценивалась с использованием метода Каплана–Мейера. Операционные характеристические кривые наблюдателя (Receiver Operating Characteristic curve или, сокращенно, ROC-curve) были построены, чтобы оценить предсказательную ценность NT-proBNP как предиктора ССС. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$; $p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Результаты

Длительность наблюдения за пациентами составила 16 месяцев. Возраст мужчин $55,5$ [41,5;63] лет, диализный стаж – 60 [32,5;123,5] месяцев, медиана возраста женщин – $60,5$ [51;67] лет, медиана диализного стажа – $60,5$

[33;95] месяцев. Медиана сывороточного уровня NT-proBNP составила 2114,5 [1127;3210,4] пг/мл, у мужчин – 2143,5 [1087,6;11482,1] пг/мл, у женщин – 2044,3 [1127;2580] пг/мл.

В таблице 1 представлены клинические, лабораторные и эхокардиографические характеристики исследуемой диализной популяции и результаты сравнения групп пациентов в зависимости от развития ССС в течение периода наблюдения. У пациентов с ССС сывороточная концентрация NT-proBNP, додиализный уровень сывороточного натрия, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), а также приведенные объемные эхокардиографические показатели были существенно выше, чем

у пациентов без них ($p < 0,05$ для всех показателей, кроме толщины межжелудочковой перегородки ($p = 0,058$)). Стоит отметить, что наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС у 17% пациентов) не повлияло на уровень прогормона ($p = 0,177$) и СДЛА ($p = 0,8$) на ПГД.

Сердечно-сосудистые события чаще развивались у пациентов с имеющейся систолической дисфункцией левого желудочка ($\chi^2 = 9,8$, $ss = 1$, $p = 0,002$) и с меньшим объемом субституата ($p = 0,02$). Отмечена и тенденция к различию сывороточного уровня фосфора: уровень меньше в группе с ССС ($p = 0,07$).

При корреляционном анализе обнаружены взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и эхокардиогра-

Таблица 1. Клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели в зависимости от наличия ССС

Характеристика	Все пациенты (n=74)	Пациенты без ССС (n=55)	Пациенты с ССС (n=19)	Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия ССС за период наблюдения, p value
Пол, n мужчин/женщин	48/26	35/20	13/6	0,7
Возраст, лет	57,5 [42;64]	55 [42;63]	62 [53;67]	0,13
NT-proBNP, пг/мл	2114,6 [1127;3210]	1808 [843;2648]	2563 [2114;20543]	0,005
Объем субституата, л/нед	79 [69,6;91,3]	82,8 [71,6;92,3]	73,3 [66,8;78,5]	0,02
Натрий до диализа, ммоль/л	138,3 [139,9]	138,3 [137;139,2]	140 [137,6;140,7]	0,02
Фосфор, ммоль/л	1,55 [1,37;1,76]	1,58 [1,38;1,8]	1,47 [1,27;1,58]	0,07*
ММЛЖ, г	275,5 [230,5;325]	262 [219;320]	320 [266;351]	0,008
ИММ ЛЖ, г/м	141 [124;165]	133,5 [114;151]	168 [143;212]	0,0004
КДР, см	5,4 [5;5,7]	5,3 [4,9;5,6]	5,7 [5,3;6,13]	0,008
КСР, см	3,6 [3,3;4]	3,4 [3,2;3,74]	3,93 [3,72;4,6]	0,0004
КДО, см	146 [121;170]	141 [115;154]	172 [130;195]	0,03
КСО, см	54,5 [45;69,5]	48,8 [40;62]	67 [59;108]	0,0009
Толщина ЗС ЛЖ, см	1,2 [1,1;1,34]	1,2 [1,1;1,31]	1,25 [1,2;1,4]	0,04
Толщина МЖП, см	1,22 [1,13;1,4]	1,2 [1,1;1,37]	1,27 [1,21;1,45]	0,058*
Левое предсердие, см	4,22 [3,9;4,6]	4,11 [3,9;4,5]	4,79 [4;5]	0,004
Правое предсердие, см	4,06 [3,9;4,5]	4 [3,8;4,34]	4,51 [3,9;4,9]	0,02
Диастолический размер ПЖ, см	2,99 [2,81;3,1]	2,9 [2,8;3]	3 [2,95;3,3]	0,03
Толщина ПСПЖ, см	0,52 [0,5;0,58]	0,5 [0,5;0,56]	0,57 [0,52;0,6]	0,02
Т-градиент, мм рт. ст.	30,1 [25,2;38]	27,5 [24;33]	40,5 [30,1;55]	0,0006
Раскрытие в систолу аортального клапана	1,79 [1,65;1,9]	1,83 [1,7;2]	1,7 [1,6;1,8]	0,009
СДЛА, мм рт. ст.	35 [29;48]	33 [29;40]	48 [35;64,5]	0,008
Нижняя полая вена, см	2 [1,8;2,2]	1,91 [1,74;2,1]	2,18 [1,95;2,58]	0,03
ФВ ЛЖ, %	61 [56;65,3]	62 [60;66]	55,7 [45;60]	0,0007
Доля пациентов с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <50%), (количество пациентов, %)	13 (17,6%)	5 (9%)	8 (42,1%)	0,002

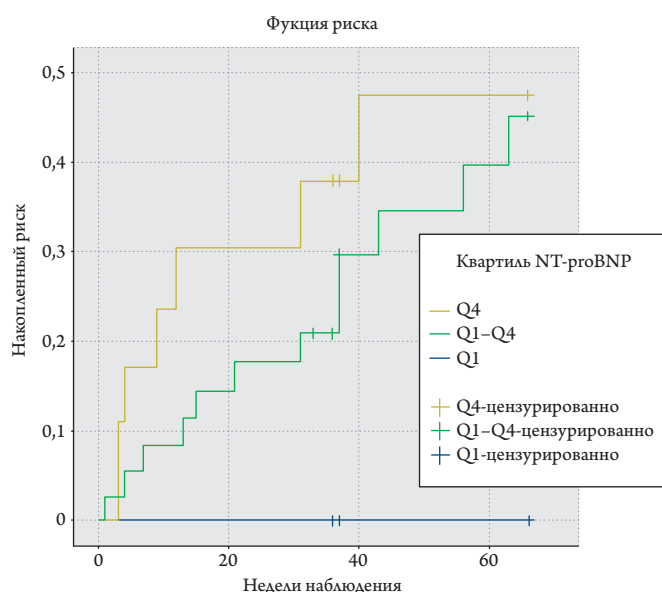
Данные представлены в виде Med; 25–75%. Приведена точная значимость критерия χ^2 . * – $p < 0,1$.

ССС – сердечно-сосудистые события, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПСПЖ – передняя стенка ПЖ; СДЛА – Систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

фическими параметрами. Обратная взаимосвязь между уровнем прогормона и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,35$) подтверждает, что прогормон отражает выраженность систолической дисфункции и связан с прогнозом неблагоприятного исхода на ПГД. Положительные взаимосвязи между уровнем прогормона и индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,39$), конечно-диастолическим размером ($r=0,3$), конечно-систолическим размером ($r=0,37$), размером левого предсердия ($r=0,32$) и размером правого предсердия ($r=0,3$) отражают прямую связь уровня NT-proBNP с выраженностью структурных изменений миокарда ($p<0,05$ для всех перечисленных показателей).

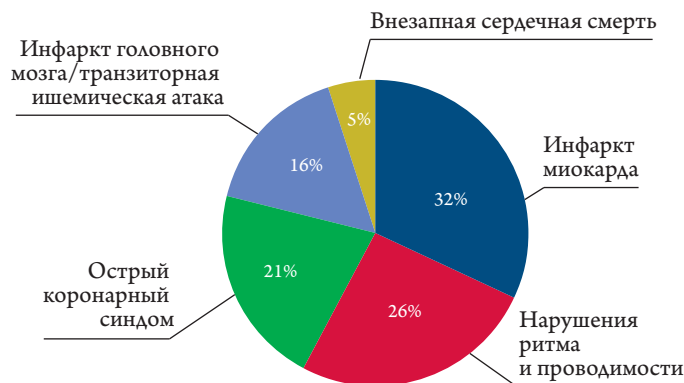
Различные формы ИБС на додиализных стадиях ХБП по данным медицинской документации отмечены у 13 (17%) пациентов: инфаркт миокарда у 9 (69,2%), стабильные формы ИБС у 4 (30,8%) больных. В течение периода наблюдения на ПГД ССС зафиксированы у 19 (25,6%) пациентов (рис. 1). Фатальные события развились у 7 (36,8%) пациентов с ССС в течение года наблюдения: инфаркт миокарда – у 5 (26,3%), внезапная сердечная смерть – у 1 (5,2%) пациента, инфаркт головного мозга – у 1 (5,2%) пациента. При этом ССС возникали у пациентов с существенно более высоким уровнем NT-proBNP ($p=0,005$) (табл. 1). Концентрация NT-proBNP в сыворотке не отличалась у пациентов с фатальными и нефатальными ССС ($p>0,05$).

Рисунок 2. Кривые Каплана–Мейера, демонстрирующие кумулятивную частоту сердечно-сосудистых событий в течение 16 месяцев наблюдения среди диализных пациентов с различным уровнем NT-proBNP



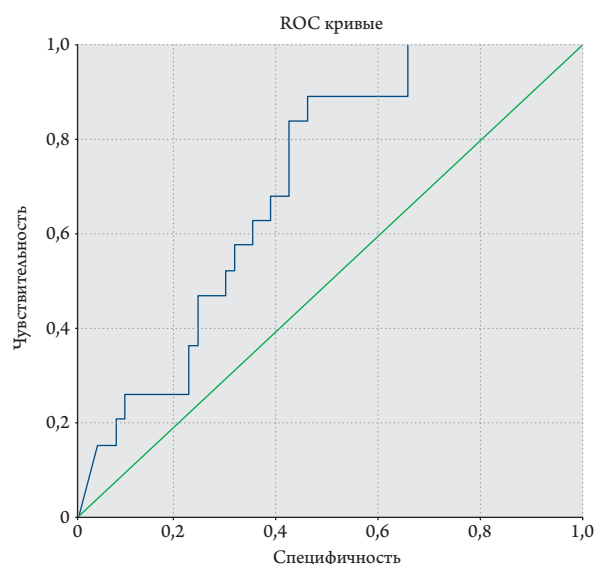
Квартиль 1: <1127 пг/мл, кварталы 1–4: $1127–3210$ пг/мл, квартал 4: >3210 пг/мл (Log-Rank test, $p=0,032$). NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 1. Структура сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе в течение 16 месяцев наблюдения



В течение 16 месяцев у пациентов с концентрацией NT-proBNP <1127 пг/мл не отмечено ССС, однако частота ССС возрастала с 32,4% ($n=12$) среди диализных пациентов с уровнем NT-proBNP $1127–3210$ пг/мл ($n=37$) до 36,8% ($n=7$) у пациентов с самой высокой концентрацией NT-proBNP (>3210 пг/мл) ($n=19$) (рис. 2). При этом различия существенны при сравнении пациентов трех групп между собой ($\chi^2=8,3$, $ss=2$, $p=0,02$), но при попарном сравнении существенные различия обнаружены между пациентами с уровнем NT-proBNP ниже quartile 1 и quartile 1–4 ($\chi^2=7,4$, $ss=1$, $p=0,006$), и пациентами, имеющими уровень прогормона quartile 1 и quartile 4 ($\chi^2=8,2$, $ss=1$, $p=0,004$).

Рисунок 3. ROC-кривые, отражающие предсказательную способность NT-proBNP в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе



Площадь под кривой AUC 0,71 (95% доверительный интервал 0,59–0,83, $p=0,006$). ROC (receiver operating characteristic) – операционные характеристические кривые наблюдателя; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой.

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓26%

Снижает риск СС смерти
и госпитализаций
по поводу СН^{1,4}

УДОБСТВО:



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН⁵**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП² И ОНЛС³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-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), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов глюкокортикоидного полипептида-1 (ППГ-1) экстендированного 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 (П-IV 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 показанию «сахарный диабет 2 типа»; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показанию «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). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** 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 тяжелой степени, инфекция мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита, при применении по показанию «сахарный диабет 2 типа» и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/кормящих. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **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), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов ППП-1 – экстендированного 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. СД2 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.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД2 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 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациенто-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). Получения включали пациентов с СД2 и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/100$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), очень 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, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто – снижение ОЦК, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). 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 – никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто – дислипидемия, повышенные 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 ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСН¹ФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС – сердечно-сосудистый; СН – сердечная недостаточность.

* Включая неотложные обращения по причине СН. ¹ 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 ЛП-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. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

5. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scandio.ru/content/guidelines/2020/Clinic_recotm_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж бизнес-центр «ОК0». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOR-RL-8650. Дата одобрения: 14.10.2020. Дата истечения: 13.10.2022.

При проведении ROC-анализа площадь под кривой (AUC) оказалась равна 0,71 (95% доверительный интервал 0,59–0,83, $p=0,006$), что говорит о хорошем качестве модели (рис. 3). Оптимальный порог отсечения уровня NT-proBNP, предсказывающего развитие ССС, составил 2093 пг/мл (чувствительность 84,2%, специфичность 58,2%). Таким образом, можно полагать, что концентрация NT-proBNP, равная 2093 пг/мл, может использоваться в качестве точки отсечения NT-proBNP для прогнозирования ССС в диализной популяции.

Обсуждение

Частота развития ССС за период наблюдения 16 месяцев у пациентов на ПГД оказалась в нашем исследовании достаточно высокой – 25,6%. Вполне объяснимо, что частота ССС (как фатальных, так и нефатальных) нарастает по мере увеличения квартильного уровня NT-proBNP. Это можно связать с тем, что концентрация NT-proBNP нарастает по мере прогрессирования структурных (ремоделирование миокарда) и функциональных (развитие систолической дисфункции левого желудочка) изменений сердца на ПГД, что закономерно увеличивает риск возникновения ССС [9].

Необходимо отметить, что ССС не развивались у пациентов с концентрацией прогормона менее 1127 пг/мл, что требует проведения дальнейших исследований, поскольку по данным ряда авторов уровень NT-proBNP < 1200 нг/л у пациентов с ХБП не всегда является диагностическим в отличие от данных значений в общей популяции [10].

В нашем исследовании NT-proBNP продемонстрировал хорошую прогностическую ценность в качестве предиктора ССС. Полученные результаты позволили установить, что концентрацию NT-proBNP 2093 пг/мл можно использовать в качестве точки отсечения NT-proBNP для прогнозирования ССС в диализной популяции с высокой чувствительностью (84,2%) и хорошей специфичностью (58,2%). Выше указанной концентрации чувствительность указанного предиктора ССС повышается, но одновременно снижается специфичность, что приводит к увеличению числа отрицательных результатов.

Необходимо также обсудить повышенный додиализный уровень сывороточного натрия и более высокое СДЛА пациентов, у которых развились ССС. Повышенная концентрация натрия до диализа ассоциирована

с большей междиализной прибавкой. В то же время повышение СДЛА возникает в ответ на возникновение постнагрузки у гипергидратированных пациентов. Таким образом, оба показателя косвенно свидетельствуют о наличии у пациентов гипергидратации, что увеличивает риск неблагоприятного исхода на ПГД [11].

Меньший недельный объем субституата у пациентов с ССС в исследуемой популяции соответствует имеющимся данным о том, что большие объемы замещающего раствора ассоциированы с меньшей частотой ССС и улучшают прогноз на ПГД [12].

Заключение

Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов, получающих программную экстракорпоральную терапию, существенно превышает средние значения в общей популяции. Можно полагать, что NT-proBNP при концентрации в сыворотке крови в диапазоне 1127–2093 пг/мл может использоваться в качестве предиктора высокого риска развития ССС в диализной популяции. Выраженные структурные изменения миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка и гипергидратация – факторы, способствующие развитию ССС на ПГД. Большие объемы замещающего раствора на ПГД ассоциированы с меньшей частотой ССС в диализной популяции.

Ограничения

Исследование проведено на сравнительно небольшой выборке пациентов, которые взяты под наблюдение на разных сроках программной экстракорпоральной терапии. Время проспективного наблюдения в нашем исследовании было ограничено 16 месяцами, поэтому долгосрочная прогностическая способность NT-proBNP не изучена. Необходимо продолжить проспективное наблюдение и изучить полученные результаты на большей выборке пациентов. Взаимосвязь прогормона с объемными эхокардиографическими параметрами и гипергидратацией не описана подробно, поскольку это не было целью исследования. Следует проявлять осторожность при экстраполяции выводов настоящего исследования на пациентов из других диализных популяций.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(Suppl 3):iii28–34. DOI: 10.1093/ndt/gfy174
2. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(5):S5–14. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025
3. Bhatti NK, Karimi Galougahi K, Paz Y, Nazif T, Moses JW, Leon MB et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Advanced and End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003648. DOI: 10.1161/JAHA.116.003648

4. Kara K, Lehmann N, Neumann T, Kälsch H, Möhlenkamp S, Dykun I et al. NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:155–61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.082
5. Zhu Q, Xiao W, Bai Y, Ping Y, Leiming L, Peng G et al. The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:245–53. DOI: 10.2147/CIA.S98151
6. Chen Y-H, Fu Y-C, Wu M-J. NT-ProBNP Predicts Total Mortality, Emergency Department Visits, Hospitalization, Intensive-Care Unit Admission, and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):238. DOI: 10.3390/jcm8020238
7. 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 Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
8. Sedov D.S., Fedotov E.A., Rebrov A.P. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in hemodialysis patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):46–51. [Russian: Семенов Д.С., Федотов Э.А., Ребров А.П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):46–51]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3621
9. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(2):271–9. DOI: 10.2215/CJN.06980615
10. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European Heart Journal*. 2012;33(16):2001–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq509
11. Tabinor M, Elphick E, Dudson M, Kwok CS, Lambie M, Davies SJ. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):4441. DOI: 10.1038/s41598-018-21226-y
12. Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(6):853–6. DOI: 10.1093/ndt/gfv412

Ahmet Çağrı Aykan¹, Duygun Altintas Aykan², Mahmut Tuna Katırcıbaşı¹, Sami Özgül¹

¹ Department of Cardiology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine Kahramanmaraş, Turkey

² Department of Pharmacology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine Kahramanmaraş, Turkey

MANAGEMENT OF RADIO-CONTRAST ALLERGY IN RADIO-CONTRAST ALLERGIC PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY AND INTERVENTION

<i>Objectives</i>	Radiocontrast agents (RCA) allergy occurs in 0.04% – 0.22% of patients. However, the risk of allergic reaction increases as 16% to 35% in patients with prior RCA allergy. Herein we reported our experience in patients with a prior history of RCA induced anaphylaxis who underwent coronary angiography (CAG) and intervention.
<i>Methods</i>	This retrospective study included 11 patients with prior history of RCA anaphylaxis who underwent CAG and/or intervention at our clinic between May 2016 and September 2019. The mean age of the patients was 61.8±8.99 years, 8 (72.7%) were female, 9 (81.8%) had hypertension, 6 (54.5%) – diabetes mellitus, 11 (100%) – dyslipidemia, 8 (72.7%) patients were current smokers, 4 had prior history RCA allergy after i.v. RCA administration in contrast enhanced computed tomography and 7 patients experienced RCA allergy after CAG. All patients had prior severe anaphylaxis reaction. All patients were pretreated with intravenous feniramin maleat 45.5 mg and methylprednisolone 80 mg one hour before the procedure and dexametazon 8 mg after the procedure.
<i>Results</i>	CAG and intervention was successfully completed in all patients. Two patients had breakthrough RCA induced anaphylaxis, they had urticarial, itching, dyspnea and chest tightness, angioedema during coronary artery stenting. Additional dose of i.v. methylprednisolone 80 mg, salbutamol nebulae and i.v. adrenalin 1 mg administration rapidly stabilize the patients. All patients were successfully treated and uneventfully discharged after percutaneous coronary intervention.
<i>Conclusion</i>	Management of patients with prior RCA adverse drug reaction may be complex. However when CAG and/or intervention is required in such patients it may be safely performed with premedication.
<i>Keywords</i>	Radiocontrast; allergy; coronary angiography; premedication protocols
<i>For citation</i>	Ahmet Çağrı Aykan, Duygun Altintas Aykan, Mahmut Tuna Katırcıbaşı, Sami Özgül. Management of radio-contrast allergy in radio-contrast allergic patients undergoing coronary angiography and intervention. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(10):62–65. [Russian: Ахмет Чагры Айкан, Дуйгун Алтинтас Айкан, Махмут Тунец Катырджибаш, Сами Озгюль. Лечение радиоcontrastной аллергии у пациентов, перенесших коронарную ангиографию и вмешательство. <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):62–65]
<i>Corresponding author</i>	Ahmet Çağrı Aykan. E-mail: ahmetaykan@yahoo.com

Introduction

Adverse drug reactions are unexpected, noxious, unintended and dose-independent reactions occurring after the administration of drugs [1]. Systemic allergic reactions are classified as IgE-mediated anaphylaxis and systemic non-IgE-mediated anaphylaxis (anaphylactoid reactions) [2, 3]. Radiocontrast agents (RCA) allergy is a severe life-threatening condition requiring prompt intervention. It was reported that severe RCA allergy occurs in 0.04% – 0.22% of patients [3–9].

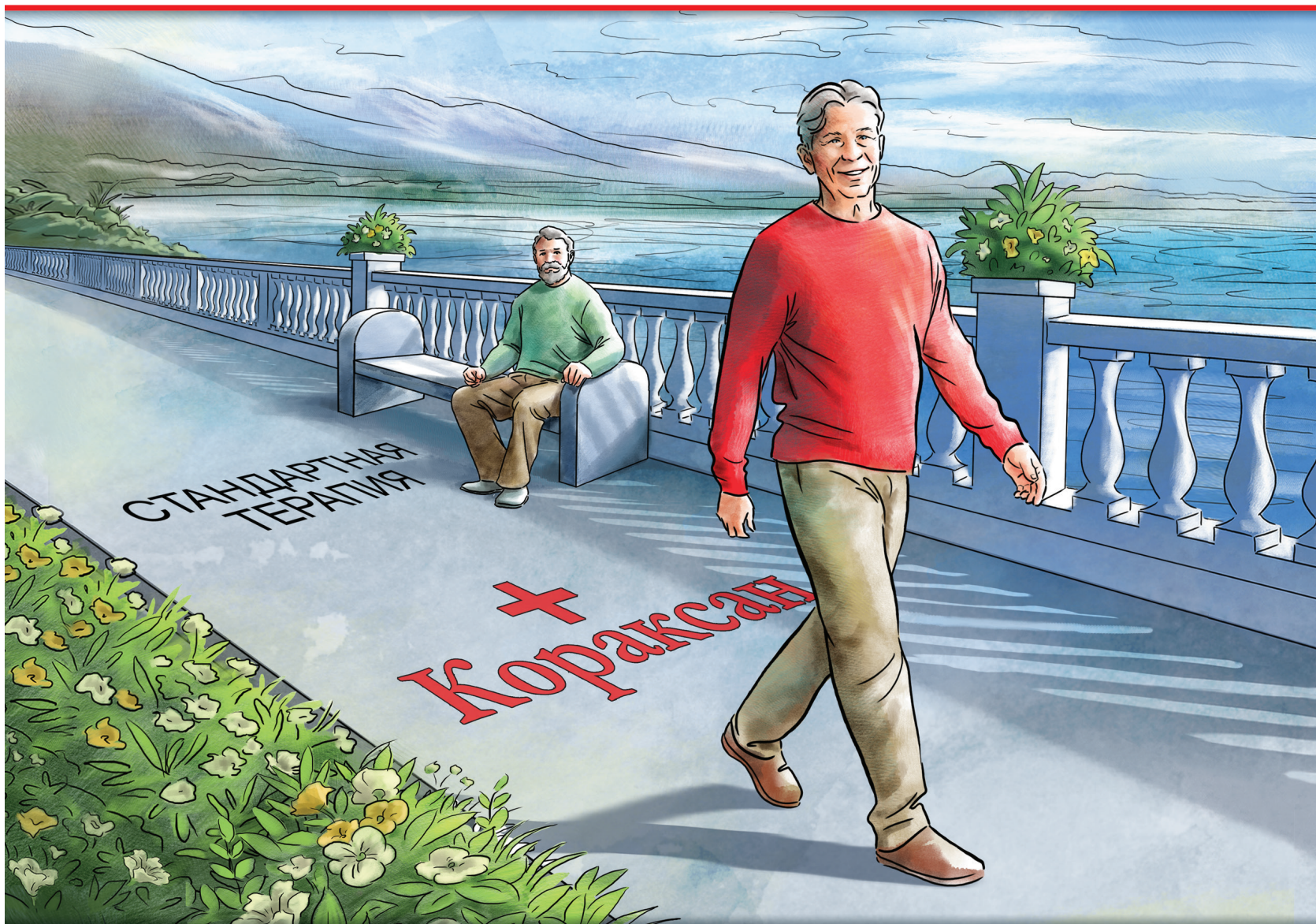
However the risk of allergic reaction increases as 16% to 35% in patients with prior RCA allergy [5–9]. There is no completely protective pretreatment regimen from RCA anaphylaxis. However some pretreatment regimens including prednisone, diphenhydramine, and occasionally cimetidine and ephedrine are commonly used [1, 8]. These regimens reduce the risk of repeat

reactions to 3.1% – 9% [5, 6]. Allergic reactions occur 2.1% to 18% of patients despite pretreatment with these regimes [9–12].

Coronary artery disease is still the leading cause of death. Coronary angiography (CAG) and intervention is the integral part of management of coronary artery disease. Current guidelines suggested the use of steroids and antihistamines in patients with a prior history of RCA anaphylaxis prior to cardiac catheterization. However the data regarding the management of such patients is scarce. Herein we reported our experience in patients with a prior history of RCA adverse drug reactions who underwent CAG and intervention.

Methods and study design

This retrospective study included 11 patients with prior history of RCA anaphylaxis who underwent CAG and/or



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиангинальное средство. **Показания к применению.** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия ЧСС в покое менее 50 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (АВ) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (также как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрокардиографию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотик группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. Нерационально: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие.** Очень часто: изменения световосприятия (фотофосия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, АВ-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, АВ-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Негустенной частоты: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, дислипидия, ухудшение зрения. **Передозировка.** Фармакологическое действие. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-ионного тока. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиангинальную и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сервье»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.** **1.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан®. Регистрационный номер: ЛС-000885 от 13.04.2018.

Способствует:

- Увеличению времени выполнения физической нагрузки и всех показателей нагрузочных проб¹
- Снижению частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда¹
- Снижению числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН¹

Таблица 1. Previous radio contrast agent allergy of the patients

Patient no	Previous modality	Previous history
1	Contrast CT	Urticaria, pruritus, dyspnea, angioedema
2	Contrast CT	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness, chest tightness
3	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness
4	CAG	Flushing, diaphoresis, urticaria, pruritus, dyspnea
5	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness, chest tightness
6	Contrast CT	Urticaria, pruritus, dyspnea, chest tightness
7	Contrast CT	Flushing, diaphoresis, urticaria, pruritus, dyspnea
8	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness
9	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness, chest tightness
10	CAG	Flushing, diaphoresis, urticaria, pruritus, dyspnea
11	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness

CT, Computed tomography; CAG, coronary angiography.

intervention at our clinic between May 2016 and September 2019. This study confirms the principles of Helsinki declaration.

All patients were pretreated with intravenous (i.v.) feniramin maleat 45.5 mg and methylprednisolone 80 mg one hour before the procedure and dexametazon 8 mg after the procedure. All patients underwent CAG and/or intervention with iohexol 350 mgI/200 mL (Omnipaque; Opakim, Istanbul, Turkey) in compliance with PCI guidelines. RCA was administered via intracoronary injection. The volume of RCA was at the discretion of the treating physician according to operative requirements.

Results

The data of 11 patients were evaluated retrospectively. The mean age of the patients was 61.8 ± 8.99 years, 8 (72.7%) were female, 9 (81.8%) had hypertension, 6 (54.5%) – diabetes mellitus, 11 (100%) – dyslipidemia and 8 (72.7%) patients were current smokers.

Four had prior history RCA allergy after i.v. RCA administration in contrast enhanced computed tomography (CT) and 7 patients experienced RCA allergy after CAG. All patients had prior severe anaphylaxis reaction (Table 1). Four of patients presented with acute coronary syndrome and the remaining 7 patients had critical large ischemia on myocardial perfusion sintigraphy. CAG and intervention was successfully completed in all patients. Two patients had breakthrough RCA induced anaphylaxis, they had urticarial, itching, dyspnea and chest tightness, angioedema during coronary artery stenting. Additional dose of i.v. methylprednisolone 80 mg, salbutamol nebulae and i.v. adrenalin 1 mg administration rapidly stabilize the patients. All patients were successfully treated and uneventfully discharged after percutaneous coronary intervention.

Discussion

Adverse drug reactions occur up to 0.4% of patients after intra-arterial RCA exposure [1]. Luckily most of

these reactions were mild. However the severe adverse reactions to RCA are life threatening requiring emergent intervention. RCA are used in CAG. Prior RCA allergy, age, beta-blocker therapy, cardiovascular disease, asthma, allergy history (medication, food, environmental), hematological diseases and female sex were identified risk factors for RCA [8, 9, 13]. Therefore performing CAG in these high risk patients may be problematic. However CAG is the gold standard for the diagnosis and management of coronary artery disease. The pros and cons of the CAG and intervention should be decided on patient bases. In this study we performed CAG and intervention in 11 patients – 4 with acute coronary syndrome and 7 with critical large ischemia on myocardial perfusion sintigraphy. Therefore the CAG could not be postponed. History of severe RCA allergy, drug allergy, allergy to 4 or more allergens and chronic corticosteroid usage were related to severe breakthrough of RCA [9, 14]. All our patients had prior severe RCA adverse reaction and 8 of them were on beta blocker therapy prior to CAG.

Current guidelines recommended to use diphenhydramine and steroid before the procedure. Oral administration of prednisone 50 mg at 13, 7 and 1 hour to procedure or hydrocortisone 200 mg i.v. every 4 hours till to procedure were suggested as the choice of steroid [1, 4, 5, 15]. RCM induced anaphylaxis is through direct stimulation of mast cells and basophils degranulation causing systemic mediator release [3]. Steroids may stabilize cell membrane and the release and production of mediators [1]. H1 and H2 antihistamines are used as adjunctive therapy for acute anaphylaxis and for prevention of anaphylaxis in allergen immunotherapy pretreatment protocols [1, 14]. Furthermore it has been shown that addition of montelukast in pretreatment protocols is effective in reducing RCA reactions [15]. Isoosmolar RCA are generally used in CAG. High osmolar RCA have higher risk of RCA allergy [4, 7]. We used isoosmolar agents in our cath lab. Only 2 of 11 pa-

tients experienced severe RCA induced anaphylaxis reactions during CAG. We administered i.v. additional dose of methylprednisolone 80 mg and adrenalin 1 mg.

Patients also received salbutamol nebulae and oxygen. After the administration of adrenalin dyspnea and angioedema were resolved in these patients. Adrenalin is positive inotropic and chronotropic agent therefore transient tachycardia and blood pressure increase were observed after its administration. Percutaneous coronary intervention was successfully completed in all patients. It is important that adrenalin is always presented in cath lab and in emergent situations it is life saving.

Our study had some limitations. Firstly our study population is small. However, anaphylaxis secondary to RCA is an infrequent disease. Hence, the small sample size of

this study is valuable. Secondly, we did not test the efficacy of different premedication regimens, and did not evaluate the different RCA on the recurrence of RCA allergy. Therefore, further large scaled multicenter study may give valuable information regarding this issue.

Conclusion

Management of patients with prior RCA adverse drug reaction may be complex. However when CAG and/or intervention is required in such patients it may be safely performed with premedication.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 04/04/2020

REFERENCES

1. Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada M, García-Avilés C, García Nuñez I et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2016;26(3):144–55. DOI: 10.18176/jiaci.0058
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–37. DOI: 10.1111/all.12350
3. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;105(4):259–273.e78. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002
4. Macy E. Current Epidemiology and Management of Radiocontrast-Associated Acute- and Delayed-Onset Hypersensitivity: A Review of the Literature. *The Permanente Journal*. 2018;22:17–072. DOI: 10.7812/TPP/17-072
5. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(1):61–5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.030
6. Greenberger P, Patterson R, Radin R. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1984;74(4):540–3. DOI: 10.1016/0091-6749(84)90391-9
7. Marshall GD, Lieberman PL. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Annals of Allergy*. 1991;67(1):70–4. PMID: 1859044
8. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S126–S137.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
9. Li X, Liu H, Zhao L, Liu J, Cai L, Liu L et al. Clinical observation of adverse drug reactions to non-ionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors. *The British Journal of Radiology*. 2017;90(1070):20160729. DOI: 10.1259/bjr.20160729
10. Jingu A, Fukuda J, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Breakthrough reactions of iodinated and gadolinium contrast media after oral steroid premedication protocol. *BMC Medical Imaging*. 2014;14(1):34. DOI: 10.1186/1471-2342-14-34
11. Mervak BM, Davenport MS, Ellis JH, Cohan RH. Rates of Breakthrough Reactions in Inpatients at High Risk Receiving Premedication Before Contrast-Enhanced CT. *American Journal of Roentgenology*. 2015;205(1):77–84. DOI: 10.2214/AJR.14.13810
12. Bottinor W, Polkampally P, Jovin I. Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media. *International Journal of Angiology*. 2013;22(03):149–54. DOI: 10.1055/s-0033-1348885
13. Greenberger PA, Halwig JM, Patterson R, Wallemark CB. Emergency administration of radiocontrast media in high-risk patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986;77(4):630–4. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90357-x
14. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015;115(5):341–84. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.019
15. Montandon SV, Petrov AA, Fajt ML. A Novel Pretreatment Regimen for Breakthrough Radiocontrast Media Anaphylaxis in Cardiac Patients. *Critical Pathways in Cardiology*. 2016;15(4):161–4. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000088

Переверзева К.Г.¹, Якушин С.С.¹, Лукьянов М.М.², Драпкина О.М.²

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

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

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (ДАННЫЕ РЕГИСТРА РЕГАТА)

Цель	Изучение долгосрочной приверженности лечению пациентов, включенных в РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркт миокарда (РЕГАТА).
Материал и методы	В 2012–2013 гг. в исследование включен 481 пациент с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, обратившийся в поликлинику по месту жительства. Медиана возраста – 72 [62;78] года, мужчин – 51,4% (n=247), медиана давности последнего перенесенного ИМ – 5 [2;9] лет до даты включения в регистр. По данным телефонного контакта с пациентами через 36 и 48 месяцев (n=230) от момента включения, определяли в динамике уровень приверженности лечению по опроснику Мориски–Грина. При этом приверженными считали пациентов, получивших 4 балла, недостаточно приверженными – получивших 3 балла, не приверженными – получивших 0–2 балла. Для оценки статистической значимости различий данных по приверженности пациентов через 36 и 48 месяцев был использован тест Мак–Немара.
Результаты	Статистически значимых различий доли высоко приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных пациентов лечению в анализируемый период получено не было, однако на срок 48 месяцев от момента включения статистически значимо выросло число пациентов, затруднившихся ответить на вопросы анкеты – с 15,5% до 21,6% (p=0,04). При оценке динамики приверженности лечению только среди высоко приверженных пациентов: через 36 месяцев от момента включения высоко приверженными лечению оставались 87 пациентов (37,8%), а через 48 месяцев – только 32 (36,8%) пациента. Среди мужчин и женщин, лиц моложе 60 лет и в группе более старшего возраста, пациентов с первичным и повторным ИМ, склонных и не склонных к самолечению, а также пользующихся и не пользующихся льготным лекарственным обеспечением, доля приверженных лечению через 36 и 48 месяцев статистически значимо не отличалась.
Заключение	Результаты, полученные в рамках регистра РЕГАТА, свидетельствуют о недостаточной долгосрочной приверженности лечению пациентов, перенесших ИМ, как первичный, так и повторный, о росте доли пациентов, не способных оценить уровень своей приверженности, а также о снижении приверженности лечению за период между 36 и 48 месяцами наблюдения среди высоко приверженных пациентов. В целом не выявлено значимой динамики приверженности лечению за период 12 месяцев между первым и повторным опросами. Доля лиц, приверженных назначенной медикаментозной терапии, была значимо меньше при наличии склонности к самолечению.
Ключевые слова	Долгосрочная приверженность; регистр; РЕГАТА; инфаркт миокарда
Для цитирования	Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Drapkina O.M. Adherence to the treatment of patients in the long-term supervision period after myocardial infarction (according to the REGATA register). Kardiologiya. 2020;60(10):66–72. [Russian: Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА). Кардиология. 2020;60(10):66–72]
Автор для переписки	Переверзева Кристина Геннадьевна. E-mail: pereverzevakg@gmail.com

В последние годы в развитых странах наблюдается снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уменьшение их вклада в общий показатель смертности в мире. При этом число лет, прожитых в состоянии частичной или полной нетрудоспособности по причине ССЗ, неуклонно растет, как и экономический ущерб, связанный с этой группой заболеваний

[1, 2]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидности в Европе, обуславливая 10% всех лет, прожитых в состоянии инвалидности [3]. В структуре экономического ущерба от ССЗ в Российской Федерации (РФ), Европейском регионе и Великобритании по группам заболеваний преобладают затраты, ассоциированные с ИБС (40%) [2, 4–6]. Эти затраты

во многом обусловлены ростом числа рентгенэндоваскулярных вмешательств, как при острых, так и при хронических формах ИБС [7], а также расходами на консервативное лечение в условиях стационара в связи с неэффективностью лекарственной терапии, получаемой амбулаторно [4].

Повысить эффективность лечения ИБС можно не только приведя в соответствие существующим клиническим рекомендациям назначаемую медикаментозную терапию, то есть повысив приверженность врачей соблюдению рекомендаций [8], но и обеспечив более высокую приверженность пациентов лечению, которая по данным проведенных к настоящему времени исследований является недостаточной [9–11]. В работе Гарганеевой А.А. с соавт. по данным 5-летнего наблюдения небольшой выборки больных после перенесенного референсного инфаркта миокарда (ИМ), приверженность лечению продемонстрировала даже большее влияние на течение постинфарктного периода, чем соответствие назначенной терапии клиническим рекомендациям [12].

Вместе с тем значительное число исследований приверженности пациентов с ИМ лечению свидетельствует о том, что низкая приверженность предопределяет неблагоприятный исход [13, 14] и акцентирует внимание на необходимости разработки мер ее повышения. Одной из таких возможных мер является бесплатное обеспечение пациентов лекарственными препаратами, но данная мера, статистически значимо на 4–6% повышая приверженность лечению, не оказывает ожидаемого благоприятного влияния на прогноз [15]. По отношению к пациентам с ИМ в РФ она отражена в приказе Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020 г. № 1нб «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» [16]. Оценить эффективность этой меры можно будет с течением времени, сравнивая приверженность и исходы у пациентов с ИМ до 2020 года и после него. Но данный приказ регламентирует льготное лекарственное обеспечение пациентов в течение первого года после ИМ, а риски неблагоприятного исхода высоки в этой группе пациентов и в отдаленном периоде.

Именно поэтому вопросы долгосрочной приверженности лечению представляют для современной кардиологии значительный интерес, а разработка методов ее повышения – перспективную задачу.

В статье представлены данные о долгосрочной приверженности лечению пациентов, включенных в амбулаторный проспективный РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркТ миокарДА (РЕГАТА).

Цель

Изучение долгосрочной приверженности лечению пациентов, включенных в РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркТ миокарДА (РЕГАТА).

Материал и методы

В 2012–2013 гг. в исследование был включен 481 пациент, перенесший ИМ любой давности и обратившийся по любому поводу к врачу в одну из трех поликлиник Рязанской области (две городские и одна сельская) по месту жительства. Критерием исключения в данном исследовании являлось отсутствие постоянного проживания в г. Рязани или Рязанской области. Медиана возраста пациентов составила 72 [62;78] года, мужчин было 51,4% (n=247). Повторный ИМ перенесли 21,8% (n=105) пациентов, при этом число повторно перенесенных ИМ варьировало от двух (70,4%) до 7 (1,0%). Медиана давности последнего ИМ составила 5 [2;9] лет до включения в регистр. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

По данным телефонного контакта с пациентами через 36 и 48 месяцев от момента включения, определяли уровень приверженности лечению по опроснику Мориски–Грина [17]. За каждый отрицательный ответ на вопросы опросника пациенты получали один балл. При этом приверженными считали пациентов, получивших 4 балла, то есть ответивших «нет» на все четыре вопроса, недостаточно приверженными, получивших 3 балла, то есть ответивших «нет» на три любых вопроса, не приверженными, получивших 0–2 балла, то есть ответивших «нет» на один или два любых вопроса, а также давших только положительные ответы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 10.0. Данные о частоте признаков представлены в процентах. Данные о сроках контакта с пациентами при первом упоминании в тексте представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля), в дальнейшем в виде медианы. Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось при помощи таблиц сопряженности с использованием критериев χ^2 по Пирсону или χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, а также точного критерия Фишера, если хотя бы один из анализируемых признаков встречался меньше 10 и 5 раз соответственно. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости различий данных

Таблица 1. Динамика приверженности пациентов, перенесших ранее ИМ и включенных в регистр

Группы пациентов	Через 36 месяцев*	Через 48 месяцев*	p
Высоко приверженные, % (n)	37,8 (87)	31,7 (73)	0,19
Недостаточно приверженные, % (n)	24,4 (56)	23,9 (55)	0,91
Не приверженные, % (n)	37,8 (87)	44,4 (102)	0,17

* – указана медиана длительности периода наблюдения от даты включения до даты первого и повторного опроса.

по приверженности пациентов через 36 и 48 месяцев был использован тест Мак-Немара. Также проведена оценка отношения шансов (ОШ) наличия приверженности через 48 месяцев относительно 36 месяцев и 95% доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

Результаты

Через 36 [36;36] месяцев от момента включения пациентов в регистре было 336 заполненных анкет приверженности, из которых 52 (15,5%) анкеты были заполнены не полностью, а через 48 [48;48] месяцев – 305, из которых 66 (21,6%) анкет были заполнены не полностью. У 230 пациентов имелись обе полностью заполненные анкеты приверженности через 36 и 48 месяцев. Медиана возраста данных пациентов составила 72 [61;77] года, мужчин было 53,5% (n=123). Повторный ИМ перенесли 22,6% (n=52) пациентов.

Доли высоко приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных пациентов лечению в анализируемый период статистически значимо не различались, но в срок 36–48 месяцев от момента включения значимо возросло число пациентов, затруднившихся ответить на вопросы анкеты – с 15,5% до 21,6% (p=0,04). Данные о приверженности пациентов лечению и ее динамике представлены в таблице 1.

Полученные результаты отражают приверженность всей анализируемой группы пациентов в целом в данный конкретный момент времени.

Дополнительно проанализировано изменение индивидуальной приверженности и ее динамики в вышеу-

казанных группах пациентов. Так, при анализе, включающем динамику приверженности только среди высоко приверженных пациентов, были получены иные данные: через 36 месяцев от момента включения высоко приверженными лечению были 87 пациентов, а через 48 месяцев – только 36,8% (n=32) из них, при этом 18,4% (n=16) стали недостаточно приверженными лечению, а 44,8% (n=39) – не приверженными (рис.1).

Недостаточно приверженными лечению через 36 месяцев наблюдения были 56 пациентов, из них спустя 12 месяцев дальнейшего наблюдения 37,5% (n=21) повысили свой уровень приверженности, а 32,1% (n=18) стали не приверженными, недостаточно приверженными остались 30,4% (n=17) пациентов. Таким образом, в течение 12 месяцев наблюдения за недостаточно приверженными пациентами каждый третий пациент стал не приверженным лечению (рис.2).

Не приверженными лечению через 36 месяцев после включения в регистр были 87 пациентов, из них на срок наблюдения 48 месяцев оставались не приверженными 51,7% (n=45), а в 25,3% (n=22) случаев приверженность расценивалась как недостаточная и в 23,0% (n=20) случаев пациенты стали приверженными лечению (рис.3).

Таким образом, при сравнении результатов опроса через 36 и 48 месяцев выявлено, что индивидуальный статус приверженности лечению был не стабилен. Это характеризовалось, в частности, тем что приверженными медикаментозной терапии оставались только 36,5% пациентов, при этом 23% не приверженных спустя 12 месяцев стали приверженными. Для оценки значимости ди-

Рисунок 1. Динамика приверженности среди высоко приверженных пациентов на срок 48 месяцев наблюдения

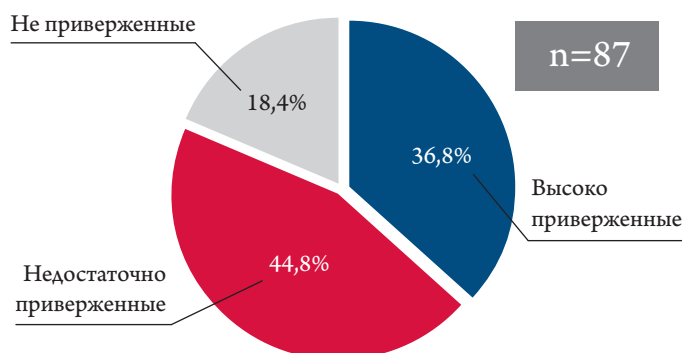
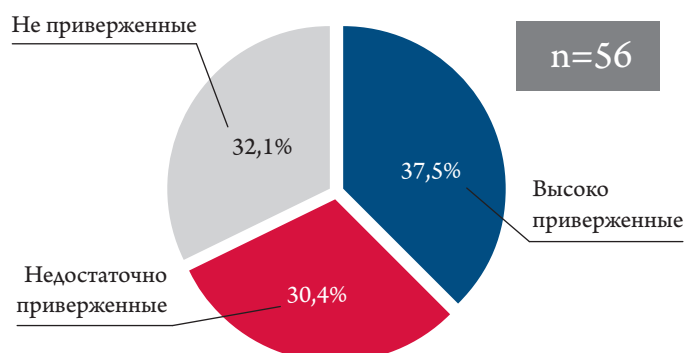


Рисунок 2. Динамика приверженности среди недостаточно приверженных пациентов на срок 48 месяцев наблюдения



намики показателей приверженности был применен тест Мак–Немара, результаты которого представлены в таблице 2. Приверженность на сроках 36 и 48 месяцев независима друг от друга и ее изменение в большую или меньшую стороны, определяемое числом баллов по шкале Мориски–Грина, носит случайный характер.

Полученные данные указывают на отсутствие статистически значимых различий приверженности по результатам опроса через 36 и 48 месяцев от включения в регистр.

Среди мужчин и женщин доля приверженных лечению через 36 месяцев составила 39,2% (n=48) и 31,7% (n=39), p=0,69, а через 48 месяцев – 37,4% (n=40) и 30,8% (n=33), p=0,78. Среди лиц моложе 60 лет и в группе более старшего возраста доля приверженных лечению на срок опроса 36 месяцев была 35,2% (n=19) и 38,6% (n=68), p=0,63, а на срок 48 месяцев – 38,9% (n=21) и 29,5% (n=52), p=0,2. Таким образом, статистически значимых различий между анализируемыми группами получено не было.

При сравнении долгосрочной приверженности лечению пациентов с первичным и повторным ИМ статистически значимых различий в динамике приверженности лечению через 36 и 48 месяцев получено не было (табл. 3). Обращает на себя внимание то, что за период между первым и повторным опросами (то есть за 12 меся-

Рисунок 3. Динамика приверженности среди не приверженных пациентов на срок 48 месяцев наблюдения

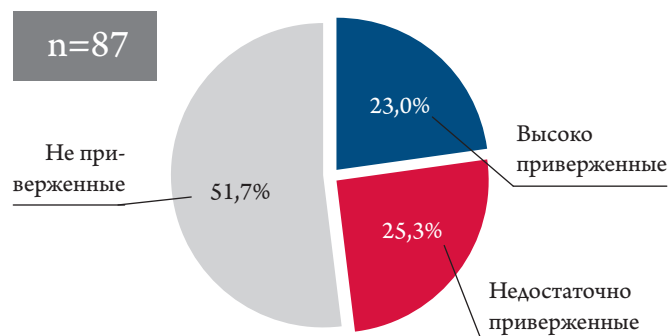


Таблица 2. Динамика приверженности пациентов, перенесших ранее ИМ и включенных в регистр

Через 36 месяцев	Через 48 месяцев	
	0-3 балла	4 балла
0-3 балла (n=143)	102	41
4 балла (n=87)	55	32
Все пациенты (n=230)	157	73

p (McNemar) = 0,153; ОШ = 1,34 (95% ДИ: 0,88; 2,06)

цев) в группе пациентов с первичным ИМ статистически значимо выросла доля пациентов, затруднившихся ответить на вопросы анкеты (с 23,0% до 33,1%, p=0,03).

Таблица 3. Долгосрочная приверженность лечению пациентов с первичным и повторным ИМ в анамнезе

Группы пациентов	Пациенты с первичным ИМ, n=178			Пациенты с повторным ИМ, n=52				
	Через 36 месяцев	Через 48 месяцев	P ₁₋₂	Через 36 месяцев	Через 48 месяцев	P ₃₋₄	P ₁₋₃	P ₂₋₄
	1	2		3	4			
Высоко приверженные, % (n)	38,8 (69)	32,0 (57)	0,21	34,6 (18)	30,8 (16)	0,72	0,59	0,86
Недостаточно приверженные, % (n)	24,7 (44)	23,6 (42)	0,81	23,1 (12)	25,0 (13)	0,84	0,81	0,83
Не приверженные, % (n)	36,5 (65)	44,4 (79)	0,13	42,3 (22)	44,2 (23)	0,88	0,13	0,98

Таблица 4. Доля лиц с высокой, недостаточной и низкой приверженностью к медикаментозной терапии на сроки 36 и 48 месяцев наблюдения в группах пациентов, пользующихся и не пользующихся льготным лекарственным обеспечением

Параметр		Приверженность лечению на срок						p		
		36 месяцев наблюдения			48 месяцев наблюдения					
		Высокая	Недоста- точная	Низкая	Высокая	Недоста- точная	Низкая			
Использование лекарст- ренного обеспечения		3	4	5	6	7	8	P 3-6	P 4-7	P 5-8
Используется, n=52	1	40,4% (21)	23,1% (12)	36,5% (19)	36,5% (19)	23,1% (12)	40,4% (21)	0,69	0,59	0,69
Не используется, n=175	2	37,1% (65)	24,6% (43)	38,3% (67)	30,9% (54)	24,0% (42)	45,1% (79)	0,21	0,5	0,19
p ₁₋₂		0,68	0,82	0,82	0,44	0,73	0,54			

В 53,5% (n=123) амбулаторных карт пациентов было указано, что пациенты пользуются льготным лекарственным обеспечением, в 45,6% (n=105) – что не пользуются, а в 0,9% (n=2) случаев сведений об использовании льготного лекарственного обеспечения не было.

Доля пациентов с высокой приверженностью к лечению среди пользующихся и не пользующихся льготным лекарственным обеспечением существенно не различалась как через 36 месяцев после включения в регистр (40,4% и 37,1%; $p=0,68$), так и через 48 месяцев (36,5% и 30,9%; $p=0,44$), при этом не было значимой динамики данных показателей за 12 месяцев между первым и повторным опросами (табл. 4).

Доля мужчин среди лиц, пользующихся льготным лекарственным обеспечением, составила 65,4% (n=34), что значимо выше, чем среди тех, кто не пользовался данной льготой – 49,7% (n=87); $p=0,047$. Соответственно доля женщин была значимо меньше среди приверженных льготному обеспечению лекарствами – 34,6% (n=18), чем в группе сравнения – 50,3% (n=88); $p=0,047$.

Среди 230 пациентов, включенных в анализ динамики приверженности, в 4,4% (n=10) амбулаторных карт была сделана запись о наличии склонности к самолечению, в 11,7% (n=27) – об ее отсутствии, а в 83,9% (n=193) случаев сведений о наличии или отсутствии у пациентов склонности к самолечению не было. По данным опроса через 36 месяцев после включения в регистр, среди больных со склонностью к самолечению доля лиц приверженных медикаментозной терапии составила 20% (2 из 10) и была значимо меньше, чем при отсутствии склонности к самолечению – 51,9% (14 из 27), $p=0,02$. Однако через 48 месяцев наблюдения данные различия не были статистически значимы: 30% и 25,9% ($p=0,55$).

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе анализа данных о приверженности пациентов, перенесших ИМ и включенных в регистр РЕГАТА, в целом соответствуют данным, полученным в других исследованиях, и свидетельствуют о недостаточной приверженности лечению пациентов после случившегося острого коронарного события. При этом уровень приверженности, в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ИМ, по данным разных авторов значимо отличается. Так, в работах по изучению приверженности в рамках РЕгистра КардиоВАСкулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) среди пациентов с ИБС, включенных в двух поликлиниках, число приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных лечению среди больных стенокардией напряжения и пациентов с ИМ в анамнезе значимо не различалось [18], а при сравнении больных, включенных в регистр РЕКВАЗА, имеющих сочетание хронической

сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ИМ и пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и ИБС без анамнеза ИМ, доля лиц, приверженных лечению, была большей у больных с ИМ в анамнезе – 37,2% против 30,6%, ($p<0,05$) [19]. С другой стороны, по данным Нелидовой А.В. с соавт., острый ИМ значительно (в 3,5 раза) повышает приверженность пациентов лечению [10], но при этом приверженность лечению, особенно долгосрочная, все равно остается невысокой. Так, по данным Давидович И.М. с соавт. [20], через 2,5 года наблюдения за пациентами, перенесшими ИМ, приверженными лечению по результатам заполнения опросника Мориски–Грина оказались 47,6%, недостаточно приверженными – 24,4%, не приверженными лечению – 19,7%, при этом 8,3% человек затруднились ответить на вопросы анкеты. В работе Гарганеевой А.А. с соавт. [12] через 5 лет наблюдения за пациентами, перенесшими ИМ, было установлено, что только 45% пациентов, выживших после перенесенного ИМ, строго соблюдают рекомендации лечащего врача относительно применяемой медикаментозной терапии. При этом в работе Седых Д.Ю. с соавт. [21] было показано, что наличие повторного ИМ увеличивает готовность пациентов полностью соблюдать рекомендации врача после ИМ с 38% (при первичном ИМ) до 62% (при повторном ИМ), однако по нашим данным эта готовность так и остается не реализованной. Меньшая приверженность лечению в нашем исследовании среди больных с повторным ИМ может объясняться, на наш взгляд, тем, что в исследовании Седых Д.Ю. с соавт. [21] пациенты включались в острый период ИМ и показатель 62% отражал потенциальную приверженность лечению, в нашем же исследовании сведения о потенциальной и исходной приверженности лечению отсутствуют, а сама приверженность и ее динамика оцениваются через 36 и 48 месяцев среди выживших пациентов. Важно отметить, что приверженность лечению у больных, перенесших ИМ, заключается не только в более тщательном выполнении медикаментозных назначений, но и включает в себя приверженность посещению лечебно-профилактических учреждений, что в определенной степени улучшает качество медикаментозной терапии на амбулаторном этапе [22].

Недостаточная приверженность лечению у больных с перенесенным ИМ через 36 и 48 месяцев после включения в амбулаторный регистр была выявлена в группах пациентов, как с первичным, так и с повторным ИМ, у мужчин и женщин, независимо от востребованности льготного лекарственного обеспечения. Этот факт является негативным и требует разработки действенных мер по повышению приверженности перенесших ИМ паци-

ентов на этапе отдаленного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях. Одной из таких возможных мер является оптимизация ведения пациентов на основании оценки приверженности лечению, а также оценки их готовности к приему лекарственных препаратов, к модификации образа жизни и дальнейшему медицинскому сопровождению [23].

Заключение

Результаты, полученные в рамках регистра РЕГАТА, свидетельствуют о недостаточной долгосрочной приверженности лечению пациентов, перенесших ИМ, как первичный, так и повторный, независимо от гендерной характеристики, а также о росте доли пациентов, не способных оценить уровень своей приверженности, и о снижении приверженности лечению высоко приверженных лечению пациентов за период между опросами

через 36 и 48 месяцев наблюдения. В целом не выявлено значимой динамики приверженности лечению за период 12 месяцев между первым и повторным опросами. Выявлено, что лишь около половины пациентов, перенесших ИМ в сроки 2–9 лет назад, пользуется льготным лекарственным обеспечением на этапе наблюдения в поликлинике, причем доля лиц, приверженных лечению, существенно не различалась в случае востребованности и не востребованности данной льготы. Недостаточно внимания уделяется наклонности части пациентов к самолечению, среди которых значимо меньше доля лиц, приверженных медикаментозной терапии, назначенной врачом.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Virtanen M, Ervasti J, Mittendorfer-Rutz E, Lallukka T, Kjeldgård L, Friberg E et al. Work disability before and after a major cardiovascular event: a ten-year study using nationwide medical and insurance registers. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1142. DOI: 10.1038/s41598-017-01216-2
2. Walker IF, Garbe F, Wright J, Newell I, Athiraman N, Khan N et al. The Economic Costs of Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus, and Associated Complications in South Asia: A Systematic Review. *Value in Health Regional Issues*. 2018;15:12–26. DOI: 10.1016/j.vhri.2017.05.003
3. NICE. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology appraisal guidance [TA94]. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta94>
4. Kontsevaia A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156–66. [Russian: Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156-66]. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166
5. Tuppin P, Rivièrè S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2016;109(6–7):399–411. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.01.011
6. Lakic D, Tasic L, Kos M. Economic burden of cardiovascular diseases in Serbia. *Vojnosanitetski pregled*. 2014;71(2):137–43. DOI: 10.2298/VSP1402137L
7. Alekhan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018;5(2):93–240. [Russian: Алехан Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н. Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5(2):93-240]
8. Ulanova N.N., Yakovleva N.V. Features of healthy-preserving behavior and adherence to treatment by doctors at different stages of professional development. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(1):102–8. [Russian: Уланова Н.Н., Яковлева Н.В. Особенности здоровьесберегающего поведения и приверженности лечению у врачей на разных этапах профессионального становления.
9. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Martsevich S.Yu. Compliance to clinician prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry PROFILE). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):14–9. [Russian: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):14-9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-14-19
10. Nelidova A.V., Usacheva E.V., Zamakhina O.V., Suprun E.V. Influencing factors for adherence to treatment of patients with coronary atherosclerosis in the long term vascular events. *Modern problems of science and education*. 2015;4:364. [Russian: Нелидова А.В., Усачева Е.В., Замахина О.В., Супрун Е.В. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом в отдаленном периоде сосудистого события. Современные проблемы науки и образования. 2015;4:364]
11. Pereverzeva K.G., Seleznev S.V., Vorobiev A.N., Moseichuk K.A., Lukyanov M.M., Lukina Yu.V. Adherence to the treatment of patients with ischemic heart disease according to the register of cardiovascular diseases (RECVAZA). *Science of young (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(1):14–21. [Russian: Переверзева К.Г., Селезнев С.В., Воробьев А.Н., Мосейчук К.А., Лукьянов М.М., Лукина Ю.В. Приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017;5(1):14-21]. DOI: 10.23888/HMJ2017114-21
12. Garganeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):56–64. [Russian: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):56-64]. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64
13. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence with Mortality in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):206–13. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4936

14. Gibbons RJ, Miller TD. Optimal Medical Therapy for Known Coronary Artery Disease: A Review. *JAMA Cardiology*. 2017;2(9):1030–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2249
15. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M et al. Full Coverage for Preventive Medications after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(22):2088–97. DOI: 10.1056/NEJMsa1107913
16. Ministry of Health of Russian Federation. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of January 9, 2020 N 1N “On approval of the list of medicines for medical use to provide for one year in outpatient conditions for persons who have suffered an acute violation of cerebral circulation, myocardial infarction, as well as who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases». Av. at: <http://base.garant.ru/73462529/>. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020 г. N 1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний». Доступно на: <https://base.garant.ru/73462529/>]
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67–74. PMID: 3945130
18. Pereverzeva K.G., Loukianov M.M., С. Ю. Марцевич, Andreenko E. Yu., A. B. Загребельный, Boytsov S.A. et al. Long-term adherence to treatment in patients with ischemic heart disease and myocardial infarction in comparison with other cardiovascular diseases. *Therapy*. 2019;5(1(27)):54–9. [Russian: Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Андреев Е.Ю., Загребельный А.В., Бойцов С.А. и др. Долгосрочная приверженность медикаментозной терапии у больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в сравнении с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапия*. 2019;5(1(27)):54–9]. DOI: 10.18565/therapy.2019.1.54-59
19. Loukianov M.M., Kozminsky A.N., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Zagrebelsky A.V. et al. Patients with combination of chronic heart failure, hypertension and history of myocardial infarction: clinical and anamnestic characteristics, administration of ace inhibitors, angiotensin receptor blockers, -blockers and adherence to the drug therapy (data of outpatient registry RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):207–12. [Russian: Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):207–12]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212
20. Davidovich I.M., Malay L.N., Kutishenko N.P. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk Register Data. *The Clinician*. 2017;11(1):36–44. [Russian: Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). *Клиницист*. 2017;11(1):36–44]. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44
21. Sedykh D.Yu., Petrov G.P., Kashtalap V.V. Differences in adherence behaviour patterns in patients with primary and recurrent myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):15–25. [Russian: Седых Д.Ю., Петров Г.П., Кашталап В.В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4):15–25]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25
22. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.A., Ginzburg M.L. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(6):55–60. [Russian: Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;21(6):55–60]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-55-60
23. Russian scientific medical society of therapists. National recommendations of the Russian scientific medical society of therapists on quantitative assessment of treatment adherence. - Moscow, 2017. Av. at: www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/Национальные_рекомендации.pdf. [Russian: Российское научное медицинское общество терапевтов. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению. – М., 2017. Доступно на: www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/Национальные_рекомендации.pdf]

Семенова Ю.В.¹, Карпов А.Б.², Тахауов Р.М.¹,
Мильто И.В.¹, Шанина Е.И.³, Ковальчук Е.В.³, Суслова Т.Е.⁴

¹ ФГУП «Северский биофизический научный центр» ФМБА России, Северск

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия

³ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Северск

⁴ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Цель	Изучение связи концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) с артериальной гипертензией (АГ) у лиц, подвергавшихся в процессе профессиональной деятельности длительному воздействию «малых» доз ионизирующего излучения.
Материал и методы	Объект исследования – мужчины среднего возраста (45–55 лет), работники Сибирского химического комбината со стажем работы на производстве не менее 5 лет. Из их числа была сформирована основная группа (n=96) – работники, страдающие АГ 1–2-й стадии, и контрольная группа (n=48) – условно здоровые работники. В составе обеих групп были работники, подвергавшиеся долговременному профессиональному облучению низкой интенсивности (γ-излучение), и работники, не подвергавшиеся облучению. Изучены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели плазмы крови (концентрация глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, креатинина, а также маркеров ЭД – эндотелина, ангиотензина II, фактора Виллебранда, натрий-уретического пептида С-типа, тканевого активатора плазминогена, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и гомоцистеина), основные клинические данные, а также суммарная доза внешнего облучения и содержание в организме ²³⁹ Pu.
Результаты	АГ у обследованных мужчин ассоциирована, главным образом, с избытком массы тела, выраженностью атерогенной дислипидемии и гомоцистеинемии. Более высокие концентрации в плазме крови ФНО-α и тенденция к росту вчСРБ в группе с АГ в отличие от условно здоровых мужчин контрольной группы свидетельствуют о наличии в организме пациента провоспалительного сдвига. Изученные маркеры ЭД связаны с клиническими данными лиц, страдающих АГ, и ассоциированы с показателями липидного спектра и повышенной концентрацией медиаторов воспаления в крови. Наличие дозовой нагрузки не изменяло спектр маркеров ЭД у пациентов с АГ, что не позволяет рекомендовать изученные показатели плазмы крови для диагностики поражения сосудистого эндотелия при АГ у работников Сибирского химического комбината.
Заключение	Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии негативного воздействия долговременного профессионального облучения низкой интенсивности на состояние эндотелия кровеносных сосудов, оцениваемого по состоянию маркеров ЭД. АГ у мужчин 45–55 лет ассоциирована, прежде всего, с избыточной массой тела, гомоцистеинемией и атерогенной дислипидемией.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; факторы риска; «малые» дозы ионизирующего излучения; эндотелиальная дисфункция
Для цитирования	Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhauov R.M., Milto I.V., Shanina E.I., Kovalchuk E.V. et al. Markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension exposed to occupational irradiation of low intensity. Kardiologiia. 2020;60(10):73–79. [Russian: Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Мильто И.В., Шанина Е.И., Ковальчук Е.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. Кардиология. 2020;60(10):73–79]
Автор для переписки	Семенова Юлия Владимировна. E-mail: mail@sbrsc.seversk.ru

Введение

Неудовлетворительный контроль сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) их развития у населения России является ведущей причиной нега-

тивных медико-демографических процессов, обусловленных этой группой болезней. Большая распространенность ССЗ и значительные социально-экономические потери, вызванные ими, требуют дальнейшей разработки методов ран-

ней диагностики, изучения и коррекции ФР применительно не только к конкретным регионам, но и к профессиональным когортам.

Персонал предприятий атомной отрасли характеризуется особенностями производственной деятельности, десинхронией биологических ритмов, психоэмоциональным напряжением и другими характеристиками, которые вызывают раннее формирование ССЗ [1, 2].

В последние годы большое внимание уделяется антропогенным и техногенным факторам развития ССЗ. Активно обсуждается вопрос о влиянии техногенного облучения на риск заболеваемости и смертности вследствие ССЗ с учетом расширения использования источников ионизирующего излучения (ИИ) в промышленных и медицинских целях [1–7]. При этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) определяет патогенез ССЗ, на начальном этапе которого обнаруженные сосудистые нарушения могут быть обратимы [8, 9].

В настоящее время сохраняется дефицит научного знания о механизмах атерогенеза и артериальной гипертензии (АГ) при «малых» (менее 0,1 Зв) дозах и низкой мощности дозы ИИ.

Целью исследования являлось изучение маркеров ЭД у пациентов с АГ при длительном воздействии «малых» доз ИИ.

Материал и методы

Объектом исследования являлись работники Сибирского химического комбината (СХК) – до недавнего времени одного из крупнейших в мире комплекса предприятий атомной индустрии. Общая численность когорты работников СХК, нанятых в период с 01.01.1950 по 31.12.1994 гг. и проработавших на предприятии не менее 3 лет, составляет 34 146 человек, из них 23 659 мужчин. Период наблюдения охватывал 1998–2018 гг. Из всей когорты 6 334 мужчины и 2 056 женщин находились на индивидуальном дозиметрическом контроле по внешнему облучению. Диапазон доз внешнего облучения мужчин – работников СХК, включенных в анализируемую когорту, составил 0,04–1685,16 мЗв (медиана 21,22 мЗв, интерквартильный размах 3,8–88,05).

Протокол исследования соответствует стандартам Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрен локальным этическим комитетом Северского биофизического научного центра ФМБА России. Все работники СХК, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

В исследование включены мужчины среднего возраста (45–55 лет) со стажем работы на основном производстве СХК не менее 5 лет. Из их числа была сформирована основная группа ($n=96$) – работники, страдающие АГ 1–2-й стадии, и контрольная группа ($n=48$) – условно здоровые работники без ССЗ. В составе обеих групп были работники,

подвергавшиеся долговременному профессиональному облучению низкой интенсивности (γ -излучение), и работники, не подвергавшиеся облучению. Критерии включения в основную группу: возраст 45–55 лет, длительность АГ менее 5 лет. Критерии исключения: высокая и злокачественная АГ, клинически значимый коронарный или периферический атеросклероз, острые сосудистые осложнения в анамнезе, сердечная недостаточность выше I стадии, тяжелые соматические заболевания.

Средний возраст мужчин основной группы составил $49,8 \pm 2,9$ лет, стаж работы на СХК варьировал от 7 до 25 лет (в среднем $18,7 \pm 2,6$ лет). Длительность АГ составила $2,6 [1,8; 3,2]$ года. Средний возраст мужчин контрольной группы составил $49,7 \pm 3,8$ лет, стаж работы на СХК – от 6 до 24 лет (в среднем $18,2 \pm 2,3$ лет).

Диагноз АГ устанавливался на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (2018 г.) [10]. Длительность АГ уточнялась по данным медицинской документации. За избыточную массу тела принимали значение индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², ожирение диагностировали при ИМТ ≥ 30 кг/м², измеряли окружность талии (ОТ) в сантиметрах. Статус курения, наличие отягощенной наследственности и сахарного диабета выясняли по данным медицинской документации. Уровень психологического напряжения уточняли с использованием теста L. G. Reeder (1969 г.) [11].

Факт контакта с источниками ИИ уточнялся ретроспективно (после включения в исследование) по данным индивидуального дозиметрического контроля. В основной группе воздействию ИИ подвергались 50 (52,1%) человек, а в контрольной – 46 (95,8%). Суммарная доза внешнего облучения (СДВО) составила $19,6 [12,2; 36,4]$ мЗв и $22,3 [15,1; 49,2]$ мЗв в основной и контрольной группах соответственно ($p>0,05$). Содержание ^{239}Pu в организме определялось расчетным методом на основании биофизического исследования суточного объема мочи, при этом значения оцениваемого показателя были на минимальном уровне.

Все исследования проводили на безмедикаментозном фоне. Большинство работников СХК с АГ (70%) не принимали лекарственные препараты, у остальных (30%) антигипертензивные препараты были отменены за три недели до обследования.

Дислипидемия диагностировалась при следующих отклонениях показателей липидного спектра: общий холестерин (ОХС) $>4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) и/или ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) и/или ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) и/или триглицериды (ТГ) $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Индекс атерогенности рассчитывался автоматически. Для оценки фильтрационной функции почек рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации с использованием формулы MDRD. Гипергликемию

натошак как ФР развития ССЗ отмечали при концентрации глюкозы в плазме крови 5,6–6,9 ммоль/л. Референтными значениями для высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) считали 0–5 мг/дл.

В клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН в плазме крови иммуноферментным методом определена концентрация следующих маркеров ЭД: эндотелин, ангиотензин II, фактор Виллебранда, натрийуретический пептид С-типа (CNP), тканевой активатор плазминогена (t-PA), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), гомоцистеин. Референтными значениями концентрации эндотелина считали показатель до 5 фмоль/мл; ангиотензина II – 10–60 пг/мл, фактора Виллебранда – 0,5–1,5 Ед/мл, CNP – 2–3 пмоль/л, t-PA – 2–8 нг/мл, ФНО- α – 0–8,1 пг/мл, гомоцистеина – 5–15 мкмоль/л.

При нормальном распределении для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметические значения и их стандартные отклонения ($M \pm SD$). При отклонении распределения признака от нормального закона – медиана с нижним и верхним квартилем ($Me [LQ; UQ]$).

Исследование взаимосвязи между дискретными, качественными признаками проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислени-

ем значения χ^2 и показателя силы связи двух качественных признаков коэффициента ϕ , также был использован корреляционный анализ Пирсона. При отклонении распределения от нормального сравнение параметров производилось с помощью непараметрических критериев: однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, медианный тест, ранговая корреляция Спирмена. Для проведения многофакторного анализа использовали метод логистической регрессии с помощью программы SPSS 10.0.5 (SPSS Inc., США). При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

ЭД можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ, а одним из методов оценки выраженности ЭД является оценка концентрации в крови этих веществ.

В одном из наших исследований установлено, что для пациентов с АГ, имеющих дозовую нагрузку, в сравнении с условно здоровыми работниками СХК, подвергавшимися облучению в ходе профессиональной деятельности, была характерна большая распространенность абдоминального ожирения ($\chi^2=5,95$; $p=0,015$) и гипертриглицеридемии ($\chi^2=16,94$; $p=0,0003$). Пациенты с АГ демонстрировали тенденцию к большему уровню скорости распространения пульсовой волны и более высоким значениям индекса массы миокарда левого желудочка в сравнении с условно здоровыми мужчинами [12].

На первом этапе исследования проводилось сравнение показателей у пациентов основной и контрольной групп. В настоящем исследовании у пациентов с АГ по сравнению с условно здоровыми лицами наблюдались увеличение концентрации гомоцистеина, ТГ и снижение концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, а также тенденция к повышению концентрации ХС ЛПНП при сопоставимых значениях ОХС (табл. 1). Уровень гликемии среди пациентов с АГ не превышал референтные значения, однако был выше, чем в контрольной группе. Повышение концентрации ФНО- α и тенденция к росту концентрации вчСРБ у пациентов с АГ в сравнении с условно здоровыми работниками СХК свидетельствовали о наличии провоспалительных сдвигов в организме изучаемых пациентов. Концентрация фактора Виллебранда в плазме крови пациентов основной и контрольной групп не отличалась, тогда как концентрация t-PA у условно здоровых работников СХК выходила за пределы референтных значений и была снижена по сравнению с пациентами, имеющими АГ (табл. 1).

Корреляционный анализ показал, что величина систолического артериального давления (АД) связана с повышенной концентрацией ФНО- α ($r_s=0,41$; $p=0,00009$) и гомоцистеина ($r_s=0,27$; $p=0,013$) в плазме крови. Величина диасто-

Таблица 1. Маркеры ЭД у работников основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=96)	Контрольная группа (n=48)
Глюкоза, ммоль/л	6,15 $\pm$ 0,64*	5,84 $\pm$ 0,53
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	99,76 $\pm$ 28,51	89,88 $\pm$ 19,50
ОХС, ммоль/л	6,08 $\pm$ 1,03	5,79 $\pm$ 0,84
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,02 $\pm$ 0,78	3,93 $\pm$ 0,77
ТГ, ммоль/л	2,05 $\pm$ 0,41*	1,21 $\pm$ 0,38
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06 $\pm$ 0,21*	1,2 $\pm$ 0,22
CNP, пмоль/л	3,41 $\pm$ 1,03	3,6 $\pm$ 0,97
Фактор Виллебранда, ед./мл	0,75 $\pm$ 0,09	0,74 $\pm$ 0,10
Ангиотензин II, пг/мл	76,97 $\pm$ 7,53	76,69 $\pm$ 6,33
Креатинин, мкмоль/л	100 [93,5; 112]	98,5 [90,0; 106]
вчСРБ, мг/дл	3,83 [1,59; 7,43]	1,91 [1,28; 5,95]
Эндотелин, фмоль/мл	1,45 [0,68; 3,07]	1,5 [0,58; 2,66]
ФНО- α , пг/мл	0,55* [0,047; 1,24]	0,178 [0,02; 0,53]
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,77* [7,32; 12,26]	7,33 [6,13; 9,05]
t-PA, нг/мл	1,77* [1,21; 2,42]	1,25 [0,92; 2,094]
Индекс атерогенности	4,46* [3,67; 5,54]	3,65 [3,15; 4,68]

* – отмечены статистически значимые отличия

параметров в основной и контрольной группах ($p<0,05$).

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, CNP – натрийуретический пептид С-типа, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , t-PA – тканевой активатор плазминогена.

лического АД у пациентов с АГ имела слабые прямые связи с величиной индекса атерогенности ($rs=0,16$; $p=0,034$), концентрацией гомоцистеина ($rs=0,27$; $p=0,011$) и концентрацией ангиотензина II ($rs=0,26$; $p=0,015$) в плазме крови. Для систолического и диастолического АД выявлены положительные корреляционные связи с антропометрическими параметрами: для систолического АД – с ИМТ ($rs=0,18$; $p=0,03$) и ОТ ($rs=0,24$; $p=0,032$); для диастолического АД – с ИМТ ($rs=0,18$; $p=0,03$) и ОТ ($rs=0,24$; $p=0,032$). Величина пульсового АД была связана с концентрацией ФНО- α ($rs=0,47$; $p<0,00001$), гомоцистеина ($rs=0,37$; $p=0,001$) и вЧСРБ ($rs=0,22$; $p=0,043$) в плазме крови. Величина ОТ связана с основными показателями липидного спектра, наиболее значимо – с концентрацией ТГ ($rs=0,53$; $p=0,002$) и величиной индекса атерогенности ($rs=0,48$; $p=0,002$).

При увеличении продолжительности АГ повышалась концентрация ФНО- α ($rs=0,37$; $p=0,001$) и гомоцистеина ($rs=0,32$; $p=0,003$). Концентрация вЧСРБ была взаимосвязана с концентрацией ФНО- α ($rs=0,23$; $p=0,035$) и с антропометрическими параметрами: ИМТ ($rs=0,37$; $p=0,0004$) и ОТ ($rs=0,35$; $p=0,001$). Для концентрации гомоцистеина в плазме крови выявлена прямая связь с концентрацией ФНО- α ($rs=0,45$; $p=0,00001$), фактора Виллебранда ($rs=0,35$; $p=0,001$) и ангиотензина II ($rs=0,44$; $p=0,00002$). Концентрация t-РА в плазме крови была сильно связана с антропометрическими параметрами: ИМТ ($rs=0,46$; $p<0,00001$) и ОТ ($rs=0,51$; $p=0,000001$), а также слабо связана с уровнем пульсового АД ($rs=0,32$; $p=0,003$). Концентрация t-РА демонстрировала обратную корреляционную связь средней силы с индексом атерогенности ($rs=-0,41$; $p=0,00008$).

На втором этапе исследования было проведено сравнение пациентов с АГ, имеющих дозовую нагрузку (подгруппа с лучевой нагрузкой) и не имеющих таковой (подгруппа без лучевой нагрузки). Пациенты с АГ в исследуемых группах статистически значимо не отличались по частоте и выраженности изменений артерий (по данным сфигмографии) и по показателям структурно-функционального состояния сердца (по данным ЭхоКГ) [12]. Частота дислипидемии, ожирения и гипергликемии натошак в сравниваемых подгруппах была сопоставима. В таблице 2 представлены изучаемые биохимические параметры плазмы крови в зависимости от наличия дозовой нагрузки у обследуемых работников СХК. В настоящем исследовании концентрация маркеров ЭД в плазме крови не отличалась в сравниваемых подгруппах. Единственным отличием являлась большая концентрация ХС ЛПВП и, как следствие, меньшая величина индекса атерогенности у работников, имеющих дозовую нагрузку.

При проведении корреляционного анализа величина СДВО была связана с концентрацией ХС ЛПВП ($rs=0,38$; $p=0,0002$) и CNP ($rs=0,38$; $p=0,0003$) у пациентов с АГ, имеющих дозовую нагрузку. Концентрация вЧСРБ в плазме крови была взаимосвязана с величиной содержания в организме

Таблица 2. Маркеры ЭД у работников основной группы с учетом лучевой нагрузки

Показатель	Подгруппа без лучевой нагрузки (n=46)	Подгруппа с лучевой нагрузкой (n=50)
Глюкоза, ммоль/л	5,96 $\pm$ 0,54	6,12 $\pm$ 0,72
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	97,37 $\pm$ 26,2	92,45 $\pm$ 25,24
ОХС, ммоль/л	5,92 $\pm$ 0,96	5,96 $\pm$ 0,93
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,95 $\pm$ 0,76	3,94 $\pm$ 0,85
ТГ, ммоль/л	1,62 $\pm$ 0,25	1,59 $\pm$ 0,38
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03 $\pm$ 0,25	1,21 $\pm$ 0,24*
CNP, пмоль/л	3,35 $\pm$ 0,92	3,61 $\pm$ 1,05
Фактор Виллебранда, ед./мл	0,71 $\pm$ 0,13	0,72 $\pm$ 0,12
Ангиотензин II, пг/мл	73,66 $\pm$ 6,61	81,13 $\pm$ 7,09
вЧСРБ, мг/дл	2,88 [1,28; 7,23]	3,45 [1,49; 7,52]
Эндотелин, фмоль/мл	1,48 [0,62; 2,4]	1,43 [0,60; 3,86]
ФНО- α , пг/мл	0,37 [0,03; 0,84]	0,29 [0,015; 0,68]
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,63 [6,54; 11,40]	7,76 [6,81; 9,69]
t-РА, нг/мл	1,63 [1,26; 2,15]	1,21 [0,78; 2,49]
Индекс атерогенности	4,64 [3,39; 5,38]	3,87* [3,11; 4,52]

* – отмечены статистически значимые

отличия параметров в подгруппах ($p<0,05$).

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, CNP – натрийуретический пептид С-типа, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , t-РА – тканевой активатор плазминогена.

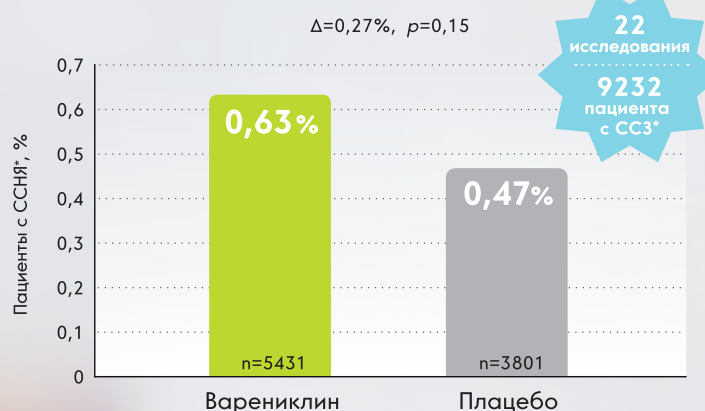
²³⁹Pu ($rs=0,24$; $p=0,027$). Концентрация эндотелина в плазме крови была слабо связана с величиной содержания в организме ²³⁹Pu ($rs=-0,23$; $p=0,03$) и с возрастом ($rs=0,22$; $p=0,044$). Уровень систолического и диастолического АД был связан со скоростью накопления СДВО ($rs=0,22$; $p=0,008$; $rs=0,22$; $p=0,008$ соответственно).

Логистический регрессионный анализ был применен для определения ассоциации ФР развития ССЗ с АГ в возрасте 45–55 лет. В статистическую модель включали антропометрические характеристики, возраст, уровень психоэмоционального напряжения, показатели сфигмометрии, показатели липидного спектра крови и индекс атерогенности, концентрацию вЧСРБ и маркеров ЭД, а также экспозиционные характеристики техногенного облучения (стаж облучения, СДВО). В таблице 3 представлены результаты многомерного анализа связи анализируемых ФР с наличием АГ.

АГ у мужчин среднего возраста (45–55 лет) ассоциирована с ИМТ ($p=0,009$), концентрацией гомоцистеина в плазме крови ($p=0,015$), атерогенностью плазмы крови ($p=0,015$) и величиной скорости распространения пульсовой волны ($p=0,167$). Предсказывающая точность полученной модели составляет 73,6% при хорошей специфичности (82,5%). Изученные маркеры ЭД не ассоциированы с АГ у работников

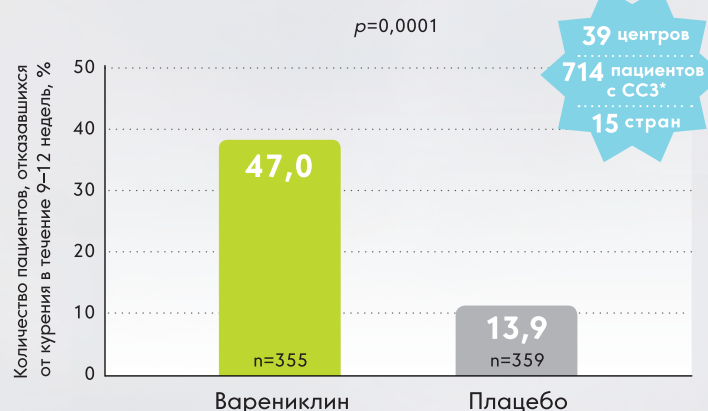
- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями¹
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»¹
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том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

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



$\Delta=0,27\%$ – суммарная оценка разницы рисков

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



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

Торговое название: Чампикс®. Международное непатентованное название: варениклин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: никотиновой зависимости средство лечения. Показания к применению: Препарат Чампикс® предназначен для применения в качестве средства для отказа от курения у взрослых лиц с возраста 18 лет и далее без ограничения по возрасту. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. Способ применения и дозы: вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка. Чампикс® принимают внутрь, проглатывая таблетки целиком и запивая водой вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1-3 дни – 0,5 мг один раз в сутки, 4-7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня до окончания лечения – по 1 мг два раза в сутки. Побочные эффекты: у пациентов, получавших Чампикс® в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после периода титрации, самым частым из зарегистрированных побочных эффектов была тошнота (28,6 %). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращения приема препарата. Особые указания: отмена терапии препаратом Чампикс® у до 3 % пациентов была связана с повышением раздражительности, потребностью в курении, депрессией и/или сонливостью. Врач должен соответствующим образом проинформировать пациента и обсудить необходимость или возможность постепенного уменьшения дозы вплоть до полного прекращения приема препарата. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению Чампикс®. Регистрационный номер ЛСР-006439/08

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 10.06.2019. ЛСР-006439/08-100619.
http://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=e2f2a78b-3d38-4957-b088-4ae73b4b9c3&=http://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=3a700b39-233d-483b-9413-80009a52dd35&=http://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=4a653ca4-6cb5-46b5-a3db-c59e689d2248&=2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1-9. 3. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 4. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4; 344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.



PP-CHM-RUS-0393 15.01.2020

Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации». Россия, 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00. www.pfizer.ru

Таблица 3. Результаты многомерного анализа связи ФР с наличием АГ у работников СХК

Фактор риска	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная ошибка	Коэффициент Wald	Уровень значимости
ИМТ, кг/м ²	0,147	0,056	6,881	0,009
Индекс атерогенности	0,834	0,343	5,928	0,015
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,205	0,084	5,922	0,015

ИМТ – индекс массы тела.

СХК – мужчин 45–55 лет. Параметры техногенного облучения также не ассоциированы с АГ у обследованного персонала СХК.

Ограничениями исследования являются: небольшой объем выборки; неиспользование ультразвуковой диагностики для подтверждения ЭД; для определения предикторной значимости использованных маркеров ЭД продолжается проспективное наблюдение работников СХК.

Обсуждение

Механизмы атерогенеза и АГ, обусловленные техногенным облучением, особенно при «малых» дозах и низкой мощности дозы ИИ, до сих пор остаются спорными; ССЗ оцениваются сегодня как наиболее вероятный стохастический эффект радиационного воздействия [1–7]. В последние годы для малообновляющихся тканей (эндотелия и миоцитов сосудистой стенки) активно обсуждается наличие особых клеточных эпигенетических эффектов действия ИИ [13]. К факторам, повреждающим эндотелий, относятся гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, гипергомоцистеинемия, повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, а возможно и доза ИИ [8, 9]. Впервые нами проведена работа по оценке спектра маркеров ЭД у лиц, страдающих АГ, на фоне профессионального облучения низкой интенсивности.

АГ у обследованных работников СХК сопровождается изменением некоторых изученных биохимических показателей плазмы крови. Так, у изученных пациентов с АГ наблюдается увеличение концентрации вЧСРБ и маркеров ЭД (гомоцистеин) в плазме крови, по сравнению с условно здоровыми работниками СХК, а также гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия. Уровень гликемии у пациентов с АГ был значимо выше, чем у условно здоровых работников СХК. У обследованных работников СХК отсутствовали изменения гемостатической функции эндотелия (t-РА, фактор Виллебранда). Что касается оценки гуморальной регуляции сосудистого тонуса (эндотелин, ангиотензин II, CNP), следует отметить сбалансированность вазоконстрикторных и вазодилатирующих влияний как у пациентов с АГ, так и у условно здоровых работников, контактирующих с источниками ИИ. В целом спектр изученных маркеров ЭД отражает наличие воспаления во внутренней оболочке кровеносных сосудов, которое развивается в ответ на повреждающее действие

токсичных факторов и имеющихся метаболических нарушений.

При изучении взаимосвязи между АГ у персонала СХК и отдельными конвенционными ФР были обнаружены хорошо известные связи с гипертриглицеридемией ($\chi^2=16,94$; $p=0,0003$) и ожирением, ($\chi^2=5,95$; $p=0,015$). Очевидно, в патогенезе АГ для мужчин среднего возраста (45–55 лет) значимым является формирование абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гипергомоцистеинемии. ЭД является одним из важнейших звеньев развития воспаления (повышение вЧСРБ, ФНО- α) в стенке кровеносных сосудов у обследованных работников СХК с последующим повышением ее жесткости.

Среди мужчин с АГ, подвергающихся длительному воздействию ИИ низкой интенсивности, не отмечено выраженных изменений изученных биохимических маркеров плазмы крови. У обследованных работников СХК не найдены стенозирующие поражения сосудов артериального русла [12]. Возможно, это связано с протективным действием «малых» доз ИИ на сосудистую стенку и с малой длительностью заболевания. Оценка профиля маркеров ЭД у лиц, контактирующих с источниками техногенного облучения, не выявила отрицательного влияния ИИ (γ -излучение в диапазоне доз $<0,1$ Зв) на изучаемое звено сердечно-сосудистой системы.

При прогрессировании АГ увеличивается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возникает дисбаланс между вазодилатирующими, антитромботическими и вазоконстрикторными, проатерогенными регуляторными механизмами с преобладанием последних [10]. В этой ситуации короткоживущие эндогенные пептиды более не способны компенсировать возникающее эндотелиальное повреждение. Важно отметить, что высвобождение белков из эндотелиоцитов контролируется через активацию РНК, при этом влияние ИИ на геном доказано [14].

Начальные изменения сердечно-сосудистой и почечной функции, связанные с АГ, также будут оказывать влияние на концентрацию биохимических маркеров ЭД в плазме крови.

У лиц, подвергавшихся профессиональному облучению, отмечается меньший коэффициент атерогенности плазмы крови, что сопровождается тенденцией к уменьшению концентрации ФНО- α в плазме крови. При увеличении защитного действия ХС ЛПВП уменьшается повреждающее дей-

ствие токсичных факторов, имеющих при метаболических нарушениях. Величина СДВО имела прямые связи с концентрацией ХС ЛПВП и с концентрацией вазодилатирующего CNP в плазме крови. Уменьшение атерогенного и вазоконстрикторного потенциала плазмы крови при длительном воздействии «малых» доз ИИ может быть проявлением гормезиса. Однако нельзя полностью исключить генетическую неоднородность сравниваемых групп работников с учетом связи концентрации ХС ЛПВП с благоприятной антиатерогенной наследственностью [10].

Заключение

Известно, что концентрация биологически активных веществ в крови может выступать биомаркером не только поражения органов-мишеней при АГ (при формировании сердечной или почечной недостаточности), но и свидетельствовать о существовании ЭД на ранних стадиях. Оценка

состояния эндотелия сосудистой стенки у лиц, подвергавшихся техногенному облучению при выполнении своих профессиональных обязанностей, не выявила отрицательного влияния ИИ (γ -излучение) на концентрацию маркеров ЭД в изученном диапазоне доз (0–0,1 Зв). Ограничением исследования является небольшой объем выборки, а также наличие неучтенных вмешивающихся факторов, что могло повлиять на результат. АГ у мужчин 45–55 лет ассоциирована, главным образом, с увеличением массы тела, выраженностью атерогенной дислипидемии и гомоцистеинемии. Рост концентрации вЧСРБ и ФНО- α , отражающий провоспалительный сдвиг на эндотелии, является ранним симптомом формирующихся сосудистых сдвигов при АГ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Karpov A.B., Semenova Yu.V., Takhaouov R.M., Litvinenko T.M., Kallinkin D.E. The Risk of Acute Myocardial Infarction and Arterial Hypertension in a Cohort of Male Employees of a Siberian Group of Chemical Enterprises Exposed to Long-Term Irradiation: Health Physics. 2012;103(1):15–23. DOI: 10.1097/HP.0b013e318249fa59
- Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D., Bouffler S.D., Cardis E., Chekin S. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks. Environmental Health Perspectives. 2012;120(11):1503–11. DOI: 10.1289/ehp.1204982
- Drubay D., Caër-Lorho S., Laroche P., Laurier D., Rage E. Mortality from Circulatory System Diseases among French Uranium Miners: A Nested Case-Control Study. Radiation Research. 2015;183(5):550–62. DOI: 10.1667/RR13834.1
- Zablotska L.B., Little M.P., Cornett R.J. Potential Increased Risk of Ischemic Heart Disease Mortality with Significant Dose Fractionation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. American Journal of Epidemiology. 2014;179(1):120–31. DOI: 10.1093/aje/kwt244
- Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J., Cologne J., Ozasa K., Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008. Radiation Research. 2017;187(3):319–32. DOI: 10.1667/RR14347.1
- Gillies M., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., O'Hagan J.A., Haylock R. et al. Mortality from Circulatory Diseases and other Non-Cancer Outcomes among Nuclear Workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). Radiation Research. 2017;188(3):276–90. DOI: 10.1667/RR14608.1
- Kreuzer M., Dufey F., Sogl M., Schnelzer M., Walsh L. External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946–2008. Radiation and Environmental Biophysics. 2013;52(1):37–46. DOI: 10.1007/s00411-012-0446-5
- Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4–15. [Russian: Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4–15]. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
- Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial Function: A Barometer for Cardiovascular Risk? Circulation. 2002;106(6):640–2. DOI: 10.1161/01.CIR.0000028581.07992.56
- 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
- Goshtautas A.A. Study of personality traits in preventive studies of coronary heart disease. P. 25–36. In: Yanushkevichus Z.I. Primary psychological prevention and rehabilitation of patients with coronary artery disease. – Vilnius: Ministry of higher and secondary special education, 1982. – 169p. [Russian: Гоштаутас А.А. Изучение особенностей личности в профилактических исследованиях ишемической болезни сердца. С. 25–36. В кн. Янушкевичус З.И. Первичная психологическая профилактика и реабилитация больных ИБС. Вильнюс: М-во высш. и сред. спец. образования ЛитССР, 1982. – 169с]
- Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhaouov R.M., Borisova E.G., Maksimov D.E., Trivozhenko A.B. et al. Assessment of structural and functional changes in the vascular system in individuals exposed to occupational exposure to low intensity. Medical radiology and radiation safety. 2016;61(1):34–40. [Russian: Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Борисова Е.Г., Максимов Д.Е., Тривоженко А.Б. и др. Оценка структурно-функциональных изменений сосудистой системы у лиц, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016;61(1):34–40]
- Aleksanin S.S., Fedortseva R.F., Bychkovskaya I.V. To the problem of the long-term effects of radiation. Special cellular effects and somatic effects of radiation in small doses. Biomedical problems of life. 2016;1(15):54–61. [Russian: Алексанин С.С., Федорцева Р.Ф., Бычкова И.В. К проблеме отдаленных последствий действия радиации. Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016;1:54–61]
- Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen M., Hendry J.H., Kleiman N.J., MacVittie T.J. et al. ICRP PUBLICATION 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Annals of the ICRP. 2012;41(1–2):1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001

Скородумова Е.Г.¹, Костенко В.А.¹, Скородумова Е.А.¹, Сиверина А.В.¹,
Рысев А.В.¹, Гайворонский И.В.², Ильина В.А.¹, Шуленин К.С.², Гайворонский И.Н.²

¹ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАСТОЯ В ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ КУПИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Изучение ультразвуковых характеристик легочной ткани у пациентов с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) левого желудочка (ЛЖ) и их прогностической значимости после купирования острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН).
Материал и методы	При проспективном наблюдении изучены ультразвуковые характеристики ткани легких 71 пациента (средний возраст 65,2±3,6 лет, мужчины 64,3%) с СНпФВ ЛЖ (ФВЛЖ от 40 до 49%) после купирования ОДСН. Полуколичественным способом оценены В-линии, расстояние между которыми составляло 3 мм (В3 линии) и 7 мм (В7 линии), согласно методике E. Picano (2016), на 5±2 сутки госпитализации и при выписке. Катamnез пациентов для оценки прогностической ценности ультразвуковых характеристик легочной ткани изучался на протяжении 2-х лет от момента индексной госпитализации. Результаты статистически обработаны с использованием критерия χ^2 с поправкой Мак-Немара (для оценки связанных выборок, для оценки динамики наличия/отсутствия В-линий по данным ультразвукового исследования (УЗИ) легких), а также критерия Вилкоксона (для оценки количественных изменений). За порог статистической значимости применялся уровень меньше 0,05.
Результаты	У больных с СНпФВ преобладали В7 линии, характерные для интерстициального компонента отека легочной паренхимы. В3 линии, характерные для альвеолярного отека, были обнаружены в небольшом количестве. В передне-верхнем отделе справа В7 линии доминировали над В3 линиями (80% против 20%, $p<0,01$), однако слева достоверных отличий не отмечалось (64% против 36%, $p>0,05$). В передне-нижнем отделе В7 линии преобладали над В3 линиями справа (75% против 25%, $p<0,05$), но слева статистическая значимость отличий не отмечалась (67% против 33%, $p=0,05$). В боковом верхнем отделе справа В7 линии доминировали над В3 линиями (75% против 25%, $p<0,01$), слева, напротив, отличий не наблюдалось (67% против 33%, $p>0,05$). В базально-боковых отделах с обеих сторон имелись статистически значимые отличия (справа 73% против 27%, $p<0,05$, слева 72% против 28%, $p<0,05$). По результатам УЗИ легких, у пациентов с ОДСН и промежуточной ФВ была также оценена прогностическая ценность В-линий при выписке после разрешения рентгенологической и клинической симптоматики застойных изменений в легких пациентов. В течение 2 лет 35 пациентов (49,2% выборки) повторно поступили в стационар с явлениями ОДСН (39 госпитализаций, 1,1 госпитализации на одного пациента). Повторно поступившие пациенты были поделены на 2 подгруппы по наличию увеличенного количества В-линий при выписке с небольшим застоем (6–15 В-линий) и с отсутствием застойных изменений (<5 В-линий). У пациентов, характеризовавшихся минимальным (небольшим) застоем по УЗИ легких, но регрессом клинического и рентгенологического застоя, количество повторных госпитализаций составило 25 против 11 у лиц, у которых В7 линий было меньше 5. При проверке ROC-анализом площадь под кривой составила 0,706, что соответствует оценке «хорошо» на экспертной шкале оценки. Чувствительность положения равнялась 78,6%, специфичность – 79,7%.
Заключение	«Ультразвуковой синдром отека» легких у пациентов с промежуточной фракцией выброса ЛЖ после купирования ОДСН характеризовался преобладанием интерстициального компонента, несмотря на отсутствие застоя по данным рентгенологического исследования, и коррелировал с уровнем NT-proBNP в крови, определенным в то же время, а также имел ассоциацию с повторными госпитализациями.
Ключевые слова	Острая декомпенсация сердечной недостаточности; промежуточная фракция выброса; УЗИ легких; интерстициальный отек; альвеолярный отек; прогнозирование повторных госпитализаций
Для цитирования	Skorodumova E.G., Kostenko V.A., Skorodumova E.A., Siverina A.V., Rysev A.V., Gayvoronskiy I.V. et al. Prognostic value of the ultrasonic determination of the degree of interstitial edema in patients with intermediate ejection fraction of the left ventricle after treating acute decompensation of heart failure. Kardiologiya. 2020;60(10):80–85. [Russian: Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., Сиверина А.В., Рысев А.В., Гайворонский И.В. и др. Прогностическая ценность ультразвукового определения степени интерстициального застоя в легких у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка после купирования острой декомпенсации сердечной недостаточности. Кардиология. 2020;60(10):80–85]
Автор для переписки	Скородумова Елизавета Геннадьевна. E-mail: lisavetta91@mail.ru

Самой частой причиной госпитализации пациентов с симптомами декомпенсации сердечной недостаточности является застой кровообращения в легких. Он возникает из-за трансудации жидкости в легочную паренхиму на фоне избыточного давления крови в левом предсердии, легочных венах и капиллярах с фильтрацией в интерстиций. Повышение сосудистого сопротивления из-за активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalной систем приводит, с одной стороны, к уменьшению фильтрации, с другой – к ухудшению гемодинамики [1]. При выраженном легочном застое клинические и рентгенологические симптомы застоя обнаруживаются довольно легко, однако при незначительном интерстициальном отеке легких они могут и не выявляться этими методами. При этом ультразвуковое исследование (УЗИ) легких позволяет визуализировать даже субклинические признаки застоя по В-линиям [2].

УЗИ легких представляет собой развивающийся метод исследования для оценки объема и характера поражения легких, главным диагностическим признаком в структуре застойных изменений являются В-линии. Патофизиологический смысл их формирования заключается в следующем: ультразвук проникает в междольковые перегородки и отражаясь от них образует признак, получивший название В-линии. Расстояние между ними соответствует либо альвеолярному отеку (В-линии, располагающиеся на расстоянии 3 мм), или интерстициальному, в случае В-линий находящихся на расстоянии 7 мм друг от друга [3]. По данным метаанализа Altaie S, Khalife W, было выявлено, что пациенты с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имеют больший риск наступления летального исхода по сравнению с больными, имеющими промежуточную [2]. В рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) выполнение УЗИ легких обладает уровнем доказательности – IIb, класс C, но в качестве преимущества в ряде исследований ультразвука выделяется его неинвазивность и точность [3–6].

В настоящее время отдельные исследования по прогностической ценности УЗИ легких у пациентов с сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ отсутствуют, однако многочисленными исследованиями показана прогностическая ценность ультразвукового исследования легких у пациентов с низкой ФВ ЛЖ. Тем не менее указывается, что в популяции лиц со стабильным течением ХСН УЗИ легких обладает хорошей прогностической ценностью в отношении летальных исходов и повторных госпитализаций [2].

Анатомическим субстратом для проведения этого исследования является строение легких: междольковые структуры в легких располагаются на расстоянии 7 мм друг от друга (В7 линии), а внутридольковые структуры располагаются друг от друга на расстоянии 3 мм (В3 линии). Помимо этого, доказано, что В7 линии коррелируют с рентгенологическими линиями Керли (2-го типа). Это связано с тем, что эти линии соответствуют утолщенным междольковым промежуткам, (в правом легком приблизительно 550 долек, а в левом – 450 долек) [7]. Несмотря на то что, при УЗИ легких определяется количество В-линий, данное исследование характеризуется значительной вариабельностью, которая составляет 7–10%. [8].

Целью нашего исследования явилось изучение ультразвуковых характеристики легочной ткани у пациентов с сердечной недостаточностью с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) и их прогностической значимости в отношении прогнозирования повторных госпитализаций после купирования ОДСН.

Материал и методы

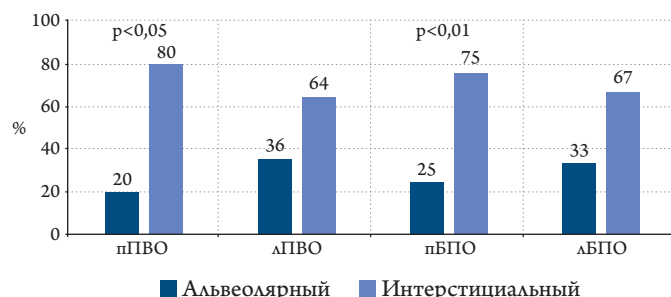
Исследование носило проспективный характер. После поступления пациентов в стационар тактика их ведения определялась с использованием гемодинамических профилей на основании классификации J. S. Forrester и L. V. Stevenson [4]. У поступивших определялся уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и выполнялось эхокардиографическое исследование сердца (дублировалось на 5 ± 2 сутки и при выписке) с выявлением пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ. У всех пациентов по результатам эхокардиографии верифицирована промежуточная ФВ ЛЖ (40–49%). Помимо этого, производилось рентгенологическое исследование легких, которое повторялось при уменьшении застойных изменений в легких. В этот период, как правило, 5 ± 2 сутки (95% пациентов), выполнялось УЗИ легких и был изучен ультразвуковой профиль у 71 пациента (средний возраст изучаемой выборки $66,4 \pm 5,6$ лет; мужчин было 64,3%, женщин – 35,7%) после купирования ОДСН. Под купированием ОДСН понималось достижение стабильного состояния пациентов с максимально возможным уменьшением выраженности застойного синдрома при оптимальных показателях гемодинамики и отсутствии выраженных функциональных изменений почек на фоне подобранной терапии в течение последних суток. Ультразвуковое исследование проводилось согласно методике E. Picano с использованием BLUE-протокола из PLAPS-точек [2–7]. Из всех определяемых параметров основное значение придавалось В-линиям легких. В-линии легких разделялись на 2 группы: В3-линии, характерные для альвеолярного отека, и В7-линии – для интерстициального [7].

В этиологической структуре заболевания преобладало сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (67,6%), на втором месте – постоянная форма фибрилляции предсердий (32,4%). Для оценки ФВ ЛЖ в случае наличия у больных фибрилляции предсердий мы использовали усредненные показатели по 10 кардиоциклам. Во время оценки ФВ ЛЖ средняя частота сердечных сокращений находилась в диапазоне 65–80 уд./мин. Диагноз ОДСН устанавливался при наличии и быстром развитии и усугублении как минимум двух из следующих признаков: одышки, набухания шейных вен, гепатомегалии, гипостатических изменений в легких по застойному типу, выявляемых клинически и/или рентгенологически, периферических отеков [4]. Структурные изменения в виде линий кальциноза клапанов сердца отмечались у всех пациентов. Признаки легочной гипертензии, выявляемой при эхокардиографическом исследовании, оценивались по степеням полуколичественным методом: легкая (менее 20 мм рт. ст.), умеренная (20–60 мм рт. ст.), выраженная (выше 60 мм рт. ст.).

Клиническая характеристика пациентов с ОДСН на фоне промежуточной ФВ ЛЖ: одышка наблюдалась у 100%, отеки – у 35,2%, асцит – у 16,9%, длительно разрешающиеся застойные изменения в нижних отделах легких – у 25,3% больных.

Лечение пациентов проводилось согласно протоколу ведения пациентов с ОДСН и включало в себя назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, петлевых диуретиков (сначала внутривенно с дальнейшим переводом на таблетированную терапию) и антитромботическая терапия по показаниям, в случаях наличия ишемической болезни сердца и выполнения чрескожного коронарного вмешательства. Катамнез больных оценивался в течение 2-х лет наблюдения путем структурированного телефонного опроса (через 6, 12 и 24 мес.).

Рисунок 1. Соотношение интерстициального и альвеолярного компонентов застоя в передних сегментах легких



ПВО – передне-верхний отдел; БПО – базально-передний отдел; п – справа; л – слева.

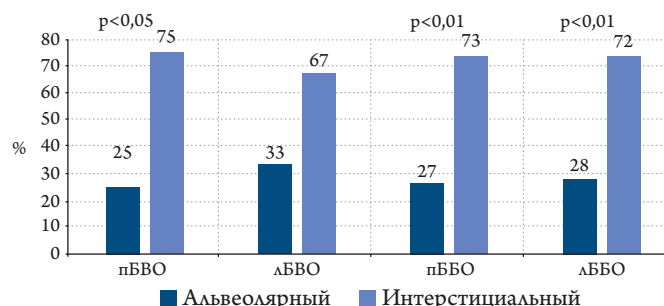
Полученные результаты статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2013, программного обеспечения IBM-SPSS – 23. Данные возраста представлены в виде $M \pm SD$. Количество В-линий с учетом непараметрического распределения (проверка осуществлялась методом Шапиро–Уилка) представляло медиану, выраженную в процентах. При обработке результатов, полученных в исследовании, использовались методы непараметрической статистики (χ^2) с дальнейшей проверкой количественных данных с использованием критерия Уитни–Манна. Связанные выборки оценивались с использованием тестов Макнемара и Вилкоксона. ROC-анализ использовался для проверки представленных положений. За порог статистической значимости принят уровень $p < 0,05$.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом при Научно-исследовательском институте скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2017 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

После достижения стабильного состояния пациентов с максимально возможным уменьшением выраженности застойного синдрома при оптимальных показателях гемодинамики и отсутствии выраженных функциональных изменений почек на фоне подобранной терапии в течение последних суток и регресса застойных изменений согласно клинической (уменьшение количества влажных хрипов в легких) и рентгенологической картина, оценивался ультразвуковой профиль легких пациентов, что происходило на 5 ± 2 -е сутки. Однако 5% пациентов требовали более длительного купирования ОДСН и у них УЗИ легких выполнялось на 10–12-е сутки.

Рисунок 2. Соотношение интерстициального и альвеолярного компонентов застоя в боковых сегментах легких



БВО – боковой верхний отдел; ББО – базально-боковой отдел; п – справа; л – слева.

Соотношение интерстициального (В7 линии) и альвеолярного (В3 линии) компонентов застоя в передних сегментах легких представлено на рисунке 1, в боковых отделах – на рисунке 2.

Интерстициальный компонент застоя в легких (В7 линии) преобладал над альвеолярным (В3 линии) и в передних, и в боковых сегментах легких, при этом справа различия были статистически значимыми.

Подобный профиль наблюдался несмотря на купированную ОДСН и регресс рентгенологической картины застойных изменений.

При оценке динамики В-линий были выявлены следующие изменения застоя в легких, представленные на рисунке 3.

Содержание Nt-proBNP в крови в выборке составило $3215,2 \pm 107,4$ пмоль/л, и выявлялась взаимосвязь между его уровнем и количеством В-линий, определенных на 5 ± 2 -е сутки ($r=0,52$, $p=0,04$).

При оценке катамнеза было установлено, что: отделенная летальность составила 35,2% (25 пациентов). 46 человек (64,8% от всей выборки) успешно закончили данное исследование. В связи с повторной госпитализацией 35 (49,2%) пациентов 39 раз (54,9% всей выборки, 1,1 регоспитализации на 1 повторно поступившего пациента) с явлениями ОДСН, изучена предсказательная ценность В-линий, определенных при выписке для прогнозирования повторных госпитализаций. Все пациенты разделялись на две подгруппы по уровню застоя в легких на момент выписки после индексной госпитализации. Пороговыми значениями являлись 5 В-линий (минимальный застой) и менее 5 В-линий (отсутствие застоя) как обладающих наибольшей чувствительностью и специфичностью при проведении пилотного исследования, определенных с использования ROC-анализа. Результаты представлены на рисунке 4.

Выявлено, что группа больных, у которых застойные явления в легких по результатам УЗИ были минимальны (количество В-линий составило 6–15), отмечалась большим числом повторных госпитализаций, по сравнению с выборкой, не имеющей застойных изменений. Это положение было проверено с использованием ROC-анализа (рис. 5).

Площадь под кривой равна 0,706, что соответствует оценке «хорошо» на экспертной шкале AuROC. Чувствительность метода равнялась 78,6%, специфичность – 89,7%.

Обсуждение

Метод УЗИ оказался более чувствительным по сравнению с рентгенологическим исследованием, при котором явления застоя разрешаются первыми при сохранении хрипов в легких и ультразвуковых призна-

Рисунок 3. Соотношение В7 линий на 5 ± 2 сутки и при выписке

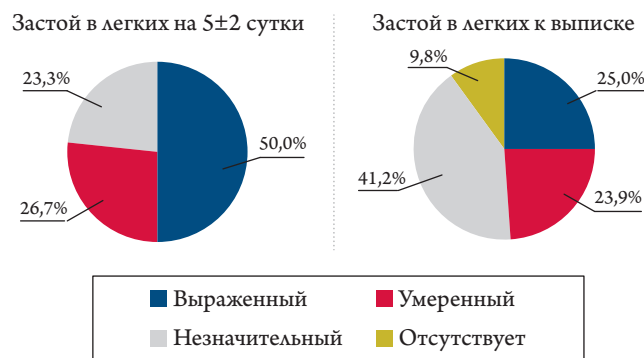


Рисунок 4. Взаимосвязь В-линий с частотой повторных госпитализаций

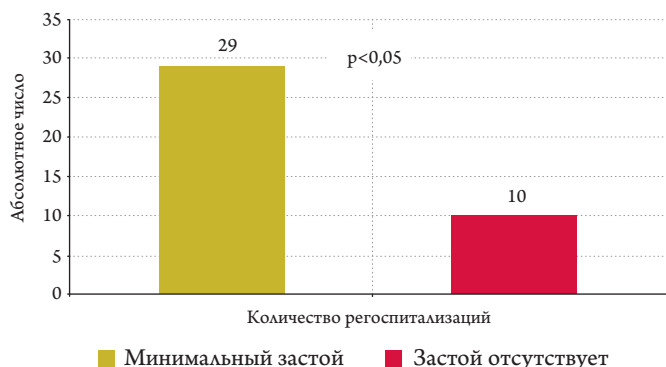
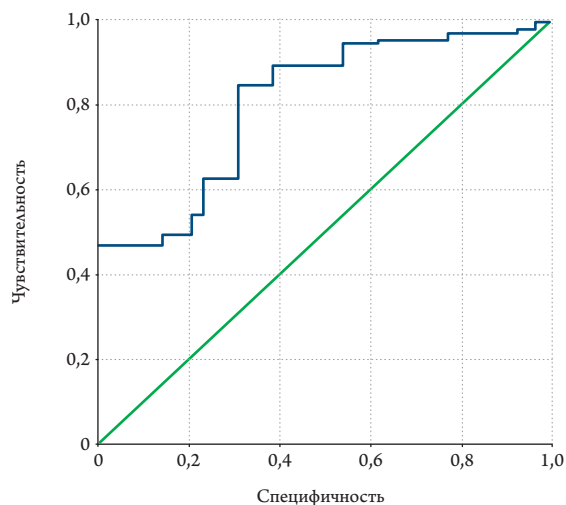


Рисунок 5. ROC-кривая для проверки предсказательной ценности В-линий легких



ков интерстициального застоя в легких. Возможно, более выраженный застой в правом легком по сравнению с левым связан с особенностями кровоснабжения тремя долевыми артериями и тем, что правая легочная артерия, будучи длиннее левой, отходит от легочного ствола под углом. Помимо этого, в настоящем

исследовании показано, что, несмотря на доминирование интерстициального компонента над альвеолярным во всех PLAPS-точках, статистически значимое преобладание его характерно только для правого легкого. Возможно, одной из причин является взаимоотношение бронха (Б), артерии (А) и вены (В): в правом «БАВ», в левом «АБВ». Если у больных происходит расширение легочной артерии, то сдавливается и вена (нарушается отток крови от легкого). Так как к моменту выполнения УЗИ легких пациенты не находились в состоянии развернутого отека легких, альвеолярный компонент был менее выражен по сравнению с интерстициальным. Метод УЗИ позволяет с более высокой чувствительностью выявить морфологические изменения в легких (наличие отека).

Результаты нашего исследования во многом согласуются с данными исследования М. Н. Miglioranza с соавт., которые показали, что у пациентов с низкой ФВ ЛЖ оценка В-линий может предсказать повторную госпитализацию по поводу ОДСН в течение 4-х месяцев от момента выполнения УЗИ легких [8]. Исследование, проведенное Е. Platz с соавт., указывает на умеренную связь между смертью и повторными госпитализациями, связанными с ОДСН, в отдаленный период наблюдения [9]. Однако, следует отметить, что все исследования проведены у пациентов с низкой ФВ ЛЖ.

Ультразвуковых исследований легких у больных с ОДСН на фоне промежуточной ФВ ЛЖ в доступной литературе не обнаружено. Однако, проведено сравнение результатов с выводами пилотного исследования Скородумовой Е. Г. с соавт. (2018) у больных с промежуточной ФВ ЛЖ [10]. Результаты исследования относительно прогностической ценности В-линий во многом согласуются между собой, но тем не менее имеют некоторые отличия. Если количество госпитализаций у лиц с незначительным застоем легких в пилотном исследовании составило 25 случаев (35,2% всей выборки) и оценивалось в одногодичный период, то в данном исследовании подобных эпизодов было 35 (49,2% всей выборки). Стоит также отметить, что в течение двух-летнего периода наблюдения произошло 39 повторных госпитализаций (в соотношении 1,1 повторных госпи-

тализаций на 1 больного). В исследовании Pivetta с соавт. (2015) показано, что УЗИ легких существенно повышает точность диагностики СН по сравнению с физикальным обследованием, AuROC 0,95 против 0,88 ($p < 0,01$), то же характерно для комбинации УЗИ легких с определением NT-proBNP и рентгенологическим обследованием легких, AuROC имела такие же значения – 0,95 против 0,88. Однако оценка результатов рентгенологического обследования легких и NT-proBNP без выполнения УЗИ легких не продемонстрировала преимуществ в диагностике СН по сравнению с физикальным обследованием – AUC 0,87 и 0,85 соответственно, $p > 0,05$ [11].

Ограничения исследования

Возможно, рентгенологические признаки выраженности интерстициального отека легких могут быть определены при компьютерной томографии, но в настоящем исследовании это не проверялось.

Выводы

«Ультразвуковой синдром отека» в легких у пациентов с промежуточной фракцией выброса ЛЖ после купирования ОДСН характеризуется преобладанием интерстициального компонента, несмотря на отсутствие застоя по данным рентгенологического исследования, и коррелирует с содержанием NT-proBNP в крови, определенным в то же время.

Интерстициальный венозный застой легких по результатам ультразвукового сканирования легких, выполненного при выписке пациентов, может рассматриваться как фактор, ассоциированный с повторной госпитализацией.

Ультразвуковое определение степени выраженности интерстициального компонента застоя в легких у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ при ОДСН в отношении ассоциации с повторными госпитализациями обладает чувствительностью 78,6% и специфичностью 89,7%.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chuchalin A.G. Pulmonary edema : clinical forms. Atmosphere. Pulmonology and Allergology. 2005;3:2–7. [Russian: Чучалин А.Г. Отек легких: клинические формы. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005; 3:2–7]
2. Montoya F.C., Safarova A.F., Kobalava Zh.D., Soloveva A.E., Lobzhanizde T.V. Lung ultrasound in patients with decompensated heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction: a prospective study. International journal of heart and vascular diseases. 2019;7(22):4–15. [Russian: Монтойа Ф.К., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Соловьева А.Е., Лобжанидзе Т.В. УЗИ легких у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка: проспективное исследование. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2019;7(22):4–15]
3. Petrov A.A., Safarova A.F., Rachina S.A., Kobalava Zh.D., Safarova N.B., Tesakov I.P. et al. Ultrasound examination of lungs: pro-

- cedure and role in diagnosis of nosocomial pneumonia. Practical pulmonology. 2018;3:38–45. [Russian: Петров А.А., Сафарова А.Ф., Рачина С.А., Кобалава Ж.Д., Сафарова Н.Б., Тесаков И.П. и др. Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии. Практическая пульмонология. 2018;3: 38-45]
4. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologia. 2018;58(6S):8–158. [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):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
5. Picano E, Pellicka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. European Heart Journal. 2016;37(27):2097–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw164
6. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for the Cardiologist. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(11):1692–705. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.023
7. Cabello F.E., Soloveva A.E., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Evaluation of pulmonary congestion in heart failure: methodology for survey, clinical prognostic values of lung ultrasound. Difficult patient. 2017;15(6–7):19–23. [Russian: Кабельо Ф.Э., Соловьева А.Е., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Оценка легочного застоя при сердечной недостаточности: методика обследования, клиническое прогностическое значение ультразвукового исследования легких. Трудный пациент. 2017;15(6-7):19-23]
8. Miglioranza MH, Picano E, Badano LP, Sant’Anna R, Rover M, Zaffaroni F et al. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients. International Journal of Cardiology. 2017; 240:271–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.150
9. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review: Lung ultrasound in acute and chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2017;19(9):1154–63. DOI: 10.1002/ejhf.839
10. Skorodumova E.G., Kostenko V.A., Skorodumova E.A., Siverina A.V. Assessment of interstitial edema in patients with intermediate function of the left ventricle after resolving of acute decompensation of heart failure. Translational Medicine. 2018;5(3):23–7. [Russian: Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., Сиверина А.В. Оценка интерстициального отека у пациентов с промежуточной функцией левого желудочка после купирования острой декомпенсации сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018;5(3):23-7]. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-23-27
11. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E et al. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: a SIMEU multicenter study. Chest. 2015;148(1):202–10. DOI: 10.1378/chest.14-2608

Мареев В. Ю.^{1,2}, Мареев Ю. В.^{3,4}

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

² МГУ имени М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ Робертсоновский центр биостатистики, Университет Глазго, Великобритания

Влияние Омакора на Неинвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС)

Цель	Больные с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного острого инфаркта миокарда имеют плохой прогноз, во многом связанный с наличием желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) и риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Оптимальное лечение (тройная нейрогормональная блокада плюс имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор и сердечная ресинхронизирующая терапия) уменьшили риск ВСС, прежде всего, из-за обратного ремоделирования сердца, но не полностью решили эту проблему. Эффективность очищенных эфиров ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в малых дозах (1 г/сут.) по снижению ЖНРС и риска ВСС у больных с СНнФВ была продемонстрирована в двух больших рандомизированных клинических исследованиях. Предполагается, что их эффект может быть связан с увеличением вариабельности ритма сердца (ВРС) и с хронотропными свойствами, которые могут зависеть от дозы препарата. В настоящем открытом проспективном рандомизированном сравнительном исследовании в параллельных группах оценивалась эффективность влияния Омакора в разных дозах на неинвазивные маркеры риска ВСС у пациентов с СНнФВ ишемической этиологии, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии.
Методы	Пациенты (n=40) были рандомизированы в соотношении 1:1:2 в группы контроля (n=10), терапии Омакором 1 г/сут. (n=10) и 2 г/сут. (n=20) и наблюдались в течение 12 месяцев. Клиническая оценка включала динамику функционального класса (ФК) ХСН и баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС), концентрацию N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) и кислородное обеспечение нагрузки (пиковое VO_2). Функцию ЛЖ оценивали по ФВЛЖ. При холтеровском исследовании ЭКГ оценивали ВРС (SDNN), определяли среднесуточную частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в час и тяжесть ЖНРС, наличие парных ЖЭС и пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ).
Результаты	Улучшение ФК ХСН становилось значимым лишь на фоне лечения большей дозой Омакора 2 г/сут., баллы по ШОКС имели тенденцию к снижению также при использовании более низкой дозировки (1 г/сут.), а уровень NT-proBNP значимо снижался при применении обеих дозировок Омакора. Повышение ФВ ЛЖ было значимым только при лечении Омакором в дозе 2 г/сут. (+3%, p=0,002). Выявлен отрицательный хронотропный эффект ω -3 ПНЖК. Среднесуточная ЧСС снижалась на 8 уд./мин, p=0,05 и на 11 уд./мин, p<0,001 при лечении Омакором в дозе 1 г/сут. и 2 г/сут. соответственно. На фоне лечения обеими дозами ω -3 ПНЖК статически значимо улучшалось VO_2 , прямо коррелировавшее с ФВ ЛЖ и обратно с ЧСС. Уменьшение числа ЖЭС было ассоциировано не только с улучшением ВРС (SDNN), но и вновь со снижением среднесуточной ЧСС. За счет этого при использовании Омакора в дозе 2 г/сут. значимо снижалось количество ЖЭС (на 16 в час), и опасных ЖНРС (у 40% пациентов перестали определяться парные ЖЭС и пробежки ЖТ).
Заключение	Учитывая, что ЧСС, ВРС и ЖНРС тесно связаны между собой, влияние ω -3 ПНЖК именно на эти неинвазивные маркеры, по всей видимости, определяет способность к снижению риска ВСС у больных с СНнФВ ишемической этиологии. Антиаритмический эффект Омакора тем больше, чем выше примененная доза препарата.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты; острый инфаркт миокарда; внезапная сердечная смерть
Для цитирования	Mareev V.Yu., Mareev Yu.V. Influence of Omega-3 PUFA on Non-invasive factors determining the risk of arrhythmias excess and sudden cardiac death in patients with HFpEF with ischemic etiology (ONYX). Kardiologiya. 2020;60(10):86–98. [Russian: Мареев В. Ю., Мареев Ю. В. Влияние Омакора на Неинвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС). Кардиология. 2020;60(10):86–98]
Автор для переписки	Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) остается одним из наиболее неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность ее растет, особенно в связи с лучшим лечением заболеваний, приводящих к декомпенсации, и ростом продолжительности жизни [1]. Летальность и риск повторных госпитализаций по-прежнему высоки, хотя и снижаются с внедрением новых классов лекарств и устройств для лечения ХСН [2]. Наиболее типичным можно считать СНнФВ у больных с ишемической (коронарной) болезнью сердца (ИБС), перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [3]. Ремоделирование сердца у пациентов после перенесенного ОИМ приводит к повышенному риску смерти, связанному не только непосредственно с декомпенсацией сердечной деятельности, но и с появлением опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) [4, 5]. Поэтому проблема аритмической, или внезапной, сердечной смерти (ВСС) при СНнФВ, у пациентов, перенесших в прошлом ОИМ, требует внимания и специальных исследований [6]. Конечно, стратегия тройной нейрогормональной блокады в лечении ХСН, особенно включающей валсартан+сакубитрил, а также использование имплантированных кардиовертеров дефибрилляторов (ИКД) и сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса уменьшили риск ВСС [7, 8]. Эти эффекты связывают с обратным ремоделированием ЛЖ [9, 10]. К сожалению, перспективы антиаритмической терапии выглядят неубедительно, да еще и связаны с большим количеством серьезных нежелательных явлений [11, 12]. Результаты эпидемиологических и когортных наблюдательных исследований свидетельствуют о связи содержания ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозапентаеновой (ДПК), в мембране клеток и их концентрации в плазме крови с риском ВСС у разных категорий пациентов [13, 14].

В связи с этим последнюю четверть века исследуется эффективность применения очищенных эфиров ПНЖК для снижения ЖНРС и риска ВСС у наиболее «опасных» групп больных при СНнФВ после перенесенного ОИМ [14–16]. Экспериментальные и небольшие клинические исследования продемонстрировали способность комбинации эфиров ЭПК и ДПК (Омакор) к антиаритмогенному действию [17]. Основная гипотеза гласит, что за счет стабилизации мембранных ионных каналов ПНЖК действуют на так называемый «общий конечный путь аритмогенеза» (final common pathway of arrhythmogenesis), то есть независимо от первоначального стимула, ПНЖК проявляют протективный эффект, влияя на конечный механизм запуска фатальной тахикардии [18]. Кроме этого, не сбрасыва-

ется со счетов и влияние ПНЖК на вариабельность ритма сердца (ВРС), связанную с активностью симпато-адреналовой системы (САС) [19, 20], их антицитотоксические эффекты и влияние на агрегацию тромбоцитов [21, 22].

В двух больших рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и одном наблюдательном протоколе, включивших более 20000 пациентов с ХСН, преимущественно перенесших ОИМ, было зафиксировано снижение риска смерти [16, 15, 23]. Однако, возникли вопросы к деталям дизайна исследований, правильности и интенсивности сопутствующей терапии и правильности выбора дозы препарата [24]. Сегодня известно, что степень повышения концентрации ПНЖК индивидуальна [25] при лечении их эфирами (к примеру, Омакором) и зависит от использованной дозы. Для лечения гипертриглицеридемии применяются дозировки до 4 г/сут. [26], в то время как антиаритмические эффекты в РКИ оценивались у больных, получавших лишь 1 г Омекора [16, 15].

Цель исследования

Целью настоящего открытого, проспективного, рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах являлась оценка эффективности влияния Омекора в разных дозах на неинвазивные маркеры риска ВСС при ХСН ишемической этиологии II–IV функционального класса (ФК) по классификации ОССН, с ФВ ЛЖ <40%, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии [27].

Критерии включения и исключения

Критериями включения являлись: наличие симптомной ХСН ишемической этиологии с ФВ ЛЖ <40% (по данным двухмерной эхокардиографии, метод Симпсона); синусовый ритм; стабильное клинико-гемодинамическое течение ХСН в течение минимум 2 недель; оптимальная медикаментозная терапия ХСН на период скрининга.

Критериями исключения являлись: непереносимость ω -3 ПНЖК; ХСН неишемической этиологии; острые формы ИБС (ОИМ, нестабильная стенокардия) в течение предыдущих 6 месяцев; синоатриальные и атрио-вентрикулярные блокады высокой степени (при отсутствии постоянной электрокардиостимуляции); устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) в анамнезе; злокачественные новообразования; последствия острого нарушения мозгового кровообращения, ограничивающие способность пациента к выполнению физических нагрузок (ходьба, спироэргометрия); беременность; возможность беременности при отсутствии адекватной контрацепции.

Материал и методы

Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:2 в контрольную группу и на лечение Омекором в 2 режимах дозирования – 1 г/сут. и 2 г/сут., соответственно.

В период поддерживающего лечения пациенты получали сопутствующую оптимальную медикаментозную терапию ХСН. В течение периода наблюдения (после рандомизации) пациентам в исследовании не рекомендовалось назначение ингибиторов ГМК-редуктазы (статинов).

После рандомизации осуществлялось наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев с периодическими (при необходимости и ухудшении клинического состояния) визитами в исследовательский центр. Основными процедурами на момент включения и после завершения исследования были следующие.

- Общеклиническая оценка, динамика ФК ХСН по классификации ОССН и баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (по В. Ю. Марееву).
- Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с двухканальной записью ЭКГ в отведениях V_1 и V_5 с использованием системы «Rozinn» США. При помощи программного обеспечения АО «Медитек» 1996 Astrocord. Определялась суточная частота сердечных сокращений (ЧСС) и основной неинвазивный маркер ВРС – SDNN (Величина стандартного отклонения среднего значения всех синусовых интервалов R – R за 24 ч). Кроме того, рассчитывалось среднее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в час и процент больных, имеющих IV и выше градацию ЖНРС по Lown-Wolf (парные ЖЭС и пробежки ЖТ).
- Двумерная эхокардиография по стандартной методике с использованием прибора HDI 5000 SonoCT (Нидерланды) с датчиком 3.0 МГц с определением ФВ ЛЖ полуавтоматическим способом, основанном на математическом правиле Симпсона.
- Спироэргометрия проводилась на велоэргометре Ergometrics 900 фирмы Elema (Германия). Неинвазивный анализ параметров газообмена производился в покое и в течение всей нагрузки с использованием газоанализатора Oxycon Pro фирмы Jaeger (Германия). Нагрузка на велоэргометре выполнялась в соответствии с протоколом Naughton, модифицированным для пациентов с ХСН. За пиковое потребление кислорода (VO_2) принималось значение VO_{2p} , полученное в последние 30 секунд нагрузки.
- Определение NT-proBNP хемилюминесцентным иммуноферментным методом (IMMULITE 1000, «Euro/DPC» (США).

Статистическая обработка

Оценка распределения данных проведена критерием Шапиро – Уилка.

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана [25%; 75%]) для параметров с непараметрическим распределением и в виде средних (M) и стандартного отклонения (SD)

для параметров с нормальным распределением. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия χ^2 , а также двустороннего точного теста Фишера. Сравнение количественных признаков между тремя группами было проведено с использованием критерия Краскела–Уиллиса для параметров с непараметрическим распределением и при помощи дисперсионного анализа для параметров с нормальным распределением. В случае статистически значимых различий между тремя группами было проведено попарное сравнение критерием Манна–Уитни при непараметрическом распределении и Т тестом для независимых выборок при нормальном распределении. При попарном сравнении проводилась поправка на множественные сравнения при помощи процедуры Benjamini–Hochberg.

Для сравнения динамики количественных параметров внутри каждой из групп использовались критерий Уилкоксона для связанных выборок при непараметрическом распределении и Т тест для связанных выборок при нормальном распределении.

Для оценки корреляции использовался коэффициент корреляции Спирмана. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистический анализ проведен в программе R студия с использованием языка программирования R.

Результаты исследования

В исследование было включено 40 пациентов (10 в группу контроля, 10 в группу лечения омакором 1 г/сут. и 20 в группу лечения Омакором 2 г/сут.) с СНнФВ ишемической этиологии на синусовом ритме. Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, это были тяжелые пациенты относительно молодого возраста, чуть больше мужчин, две трети с перенесенным ОИМ в анамнезе, со средней ФВ ЛЖ менее 30%, высоким уровнем NT-proBNP (>1000 пг/мл), третьим ФК ХСН и соответствующим ему VO_2 при нагрузке и баллами по ШОКС. У обследованных пациентов были выявлены ЖНРС высоких градаций (парные ЖЭС и пробежки ЖТ): 9 (90%) в группе контроля, 10 (100%) в группе лечения Омакором 1 г/сут. и 18 (90%) в группе лечения Омакором 2 г/сут. При Холтеровском мониторировании отмечалась монотонная тахикардия с суточной ЧСС более 80 уд./мин и пограничными показателями ВРС (SDNN около 100 мс). Терапия соответствовала стандартам: все пациенты получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики и подавляющее большинство – бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Три группы были хорошо сбалансированы и не различались ни по одному из изучаемых параметров. Динамика основных исследованных показателей представле-

Таблица 1. Характеристика исходных показателей в подгруппах

Показатель	Контроль, n=10	Омакор 1 г/сут. n=10	Омакор 2 г/сут. n=20	P
Возраст, лет	62,6 (2,7)	61,7 (4,3)	62,4 (3,9)	0,801
Мужчины, n (%)	7 (70)	6 (60)	11 (55)	0,731
ОИМ в анамнезе, n (%)	7 (70)	7 (70)	13 (65)	0,945
ФВ ЛЖ, (%)	23,5 [21,5; 35,0]	28,0 [22,8; 32,5]	27,5 [24,0; 31,0]	0,899
Пиковое VO ₂ , мл/мин/м ²	11,9 (0,98)	12,4 (1,29)	12,1 (1,27)	0,651
SDNN, мс	102 (16,7)	96,0 (14,1)	101 (13,7)	0,599
ЖЭ/час	75,0 [55,2; 94,0]	78,5 [54,8; 106]	84,5 [62,2; 95,0]	0,937
NT-pro BNP, пг/мл	1117 (323)	1095 (268)	1173 (281)	0,758
ФК ХСН, медиана [25%; 75%]	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,75]	3,00 [2,00; 3,00]	0,960
ФК ХСН, средние (СО)	2,8 (0,79)	2,9 (0,88)	2,8 (0,62)	0,730
ЧСС суточная, в мин	83,5 [79,0; 91,0]	84,5 [76,2; 91,2]	86,0 [78,0; 91,0]	0,979
ШОКС, баллы, медиана [25%; 75%]	4,50 [3,25; 6,00]	4,00 [4,00; 6,50]	5,00 [4,00; 6,00]	0,808
ШОКС, баллы, средние (СО)	5,0 (1,94)	5,1 (2,13)	5,1 (1,45)	0,988
ИАПФ/АРА, n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100%)	0,999
БАБ, n (%)	10 (100)	9 (90)	19 (95%)	0,743
АМКР, n (%)	8 (80)	8 (80)	17 (85%)	0,999
Диуретики, n (%)	10 (100)	10 (100)	19 (95%)	0,999

Данные указаны как среднее и стандартное отклонение при параметрическом распределении – среднее (СО) и как медиана и 25-й и 75-й процентиля при не параметрическом распределении – Ме [25-й; 75-й].

Для ФК ХСН ШОКС указаны и медианы и средние для более удобного восприятия.

ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-pro BNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 2. Динамика изучаемых параметров в трех группах лечения

Показатели	Контроль, исходно	Контроль, 12 мес.	P	Омакор 1 г, исходно	Омакор 1 г, 12 мес.	P	Омакор 2 г, исходно	Омакор 2 г, 12 мес.	P
ФВ ЛЖ %, медиана [25%; 75%]	23,5 [21,5; 35,0]	25,0 [23,5; 31,8]	0,999	28,0 [22,8; 32,5]	29,0 [26,2; 32,0]	0,306	27,5 [24,0; 31,0]	30,5 [28,8; 33,2]	0,002
VO ₂ , мл/мин/м ² средние (СО)	11,9 [11,2; 12,8]	11,1 [10,5; 12,2]	0,103	12,6 [11,9; 13,3]	13,4 [13,2; 13,9]	0,019	12,0 [11,4; 12,6]	13,9 [13,5; 14,1]	>0,001
SDNN, мс, средние (СО)	102 (16,7)	98,0 (11,1)	0,510	96,0 (14,1)	109 (9,6)	0,005	101 (13,7)	125 (9,71)	>0,001
ЖЭ / час, медиана [25%; 75%]	75,0 [55,2; 94,0]	74,5 [50,5; 101]	0,541	78,5 [54,8; 106]	70,0 [48,8; 85,5]	0,202	84,5 [62,2; 95,0]	60,5 [41,8; 74,5]	0,002
NT-pro BNP, пг/мл, медиана (СО)	1084 [898; 1293]	862 [716; 1185]	0,160	1075 [929; 1293]	673 [534; 699]	0,002	1176 [976; 1300]	611 [486; 704]	>0,001
ФК ХСН, медиана [25%; 75%]	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,890	3,00 [2,00; 3,75]	2,00 [2,00; 3,00]	0,168	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,002
ФК ХСН, средние (СО)	2,8 (0,79)	2,7 (0,67)	0,730	2,9 (0,88)	2,4 (0,52)	0,140	2,8 (0,62)	2,0 (0,46)	0,0001
ЧСС суточная, медиана [25%; 75%]	83,5 [79,0; 91,0]	80,5 [79,2; 92,5]	0,877	84,5 [76,2; 91,2]	76,5 [75,2; 78,0]	0,050	86,0 [78,0; 91,0]	75,0 [73,5; 77,5]	>0,001
ШОКС, медиана [25%; 75%]	4,50 [3,25; 6,00]	4,50 [4,00; 5,00]	0,354	4,00 [4,00; 6,50]	3,50 [3,00; 4,00]	0,037	5,00 [4,00; 6,00]	3,00 [3,00; 4,00]	>0,001
ШОКС, средние (СО)	5,0 (1,94)	4,5 (1,08)	0,470	5,1 (2,13)	3,7 (0,82)	0,039	5,1 (1,45)	3,3 (0,80)	0,0001

Для ФК ХСН ШОКС указаны и медианы и средние для более удобного восприятия.

ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-pro BNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

на в таблице 2. Как видно из таблицы, в контрольной группе не было значимых изменений ни одного из исследованных параметров, что в определенной степени свидетельствует об адекватной терапии СНнФВ ишемической этиологии. Число пациентов с парными ЖЭС и/или ЖТ не изменилось и составило 9 (90%) в группе контроля. За время наблюдения 1 пациент умер (на 7 месяце наблюдения) и имело место 6 госпитализаций, то есть у 7/10 (70%) больных было ухудшение состояния.

При лечении Омакором в дозе 1 г/сут., которая использовалась в РКИ у пациентов после ОИМ и при СНнФВ изменения клинического состояния имело лишь тенденцию к улучшению. Но в то же время статистически значимо снизился показатель NT-proBNP, в определенной степени отражающий миокардиальный стресс. Кроме того, при уменьшении среднесуточной ЧСС, значимо улучшилось пиковое потребление кислорода на максимуме нагрузки. Антиаритмический эффект в группе лечения Омакором в дозе 1 г/сут. был выражен умеренно и 8 (80%) пациентов после лечения не имели жизнеугрожающих ЖНРС. Но, несмотря на улучшение пикового потребления кислорода, 4/10 (40%) больных этой группы в течение 12 месяцев госпитализировались в связи с обострением декомпенсации.

В группе лечения Омакором в двойной дозе, статистически значимо улучшались все исследованные показатели,

как клинические (ФК и ШОКС и пиковое VO_2), так и биохимические (NT-proBNP), и ВРС (SDNN, среднесуточная ЧСС) и проявлялись антиаритмические эффекты (ЖЭС). После лечения в третьей группе 11/20 больных (55%) сохранили опасные для жизни ЖНРС, это значит, что у 8/20 (40%) больных имел место выраженный антиаритмический эффект на фоне лечения ω -3 ПНЖК в дозе 2 г/сут. За 12 месяцев наблюдения 1 пациент умер (на 4-м месяце) и 3 были госпитализированы, то есть 4/20 (20%) имело суммарный показатель ухудшения течения болезни.

В таблице 3 представлены попарные сравнения динамики изменений (дельты) исследуемых параметров в процессе лечения. Как следует из таблицы 3, ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут. в сравнении с контролем значимо увеличивали VO_2 на максимуме нагрузок и статистически значимо повышали ВРС (SDNN). Различия в динамике количества ЖЭС и суточной ЧСС не достигали статистической значимости.

В группе лечения Омакором 2 г/сут. по сравнению с группой контроля статистически значимо менялось большинство показателей. Клинические показатели тяжести ХСН (ФК и NT-proBNP) имели лишь тенденцию к изменениям, за исключением баллов по ШОКС, измеренным по средним величинам. Индивидуальные изменения NT-proBNP у всех обследованных пациентов по группам представлены на рисунке 1, из которого следует, что имеется оче-

Таблица 3. Попарное и общее сравнение динамики основных показателей в подгруппах в процессе лечения

Показатели	Контроль n=10	Омакор 1 г, n=10	p, К vs 1 г	Омакор 2 г, n=20	p, 2 г vs 1 г	p, 2 г vs К	p, общее
ФВ ЛЖ %, медиана [25%;75%]	-0,40 (4,25)	1,10 (3,51)	–	3,00 (3,32)	–	–	0,056
VO_2 мл/мин/м ² , средние (СО)	-0,70 (1,23)	1,20 (1,38)	0,007	1,70 (1,33)	0,355	>0,001	<0,001
SDNN, мс, средние (СО)	-4,00 (12,3)	13,0 (11,0)	0,007	24,0 (12,8)	0,024	>0,001	<0,001
Δ ЖЭ/час, медиана [25%;75%]	15,5 [-4,50; 20,8]	-7,50 [21,75; 6,5]	0,180	-25,00 [-43,5; 6,50]	0,544	0,009	0,010
NT-proBNP пг/мл, средние (СО)	-213,70 (365)	-421,50 (282)	0,242	-556,16 (292)	0,242	0,064	0,026
ФК ХСН, медиана [25%; 75%]	0,00 [-0,75; 0,00]	0,00 [1,00; 0,00]	–	-1,00 [-1,00; 0,00]	–	–	0,188
ФК, средние (СО)	-0,1 (1,04)	-0,5 (0,92)	0,12	-0,85 (0,72)	0,33	0,06	
ЧСС сут., медиана [25%;75%]	-2,00 [-2,75; 2,00]	-4,00 [11,75; 0,25]	0,192	-8,00 [-14,0; 4,00]	0,290	0,006	0,009
ШОКС, медиана [25%; 75%]	-0,50 [-1,75; 0,75]	-1,00 [-1,75; -0,25]	–	-2,00 [-2,25; 1,00]	–	–	0,145
ШОКС, средние (СО)	-0,5 (1,5)	-1,4 (1,7)	0,26	-1,8 (1,4)	0,55	0,04	–

p общее – при сравнении трех групп. Попарное сравнение проводилось, только если значение p для трех групп было статистически значимым.

ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВАЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрий-уретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

видная тенденция к значимому снижению этого показателя, связанная с увеличением использованной дозы Омакора.

На левой части рисунка 2 представлена индивидуальная динамика наиболее популярного гемодинамического показателя – ФВЛЖ, во многом отражающего процессы ремоделирования сердца у больных с ХСН при лечении. Как видно, влияние обеих доз Омакора на ФВЛЖ в сравнении со стандартной терапией было незначительным и не достигало статистической значимости при сравнении групп попарно и всех трех групп вместе. На правой части рисунка индивидуальные изменения наиболее адекватного параметра толерантности к нагрузкам – VO_2 на субмаксимальной физической нагрузке. И здесь, в отличие от ФВЛЖ, имелась высоко значимая положительная динамика при применении Омакора в обеих дозах, достигавшая максимума на фоне лечения дозой ω -3 ПНЖК 2 г/сут. Это позволяет предположить вклад других факторов (кроме функции ЛЖ) в улучшение кислородного обеспечения нагрузки у пациентов с выраженной ХСН.

Но главной целью настоящего исследования была оценка неинвазивных маркеров ВСС у больных с СНнФВ ишемической этиологии при лечении различными дозами ω -3 ПНЖК в сравнении со стандартным лечением ХСН. Показатели ВРС (SDNN), так же как и число ЖЭС в час и среднесуточная ЧСС статистически значимо улучшались, особенно при применении Омакора в дозе 2 г/сут в сравнении с контролем (рис. 3). Показатель SDNN значимо увеличивался уже при использовании Омакора в дозе 1 г/сут по сравнению с группой контроля, и еще больше – при повышении дозы до 2 г/сут. Иными словами, улучшение ВРС характерно для любых доз ω -3 ПНЖК, по крайней мере, при лечении ХСН, где исходные показатели SDNN низкие.

Рисунок 2. Динамика ФВЛЖ и пикового VO_2 в группе контроля и лечения ω -3 ПНЖК (1 г/сут или 2 г/сут) больных с СНнФВ ишемической этиологии

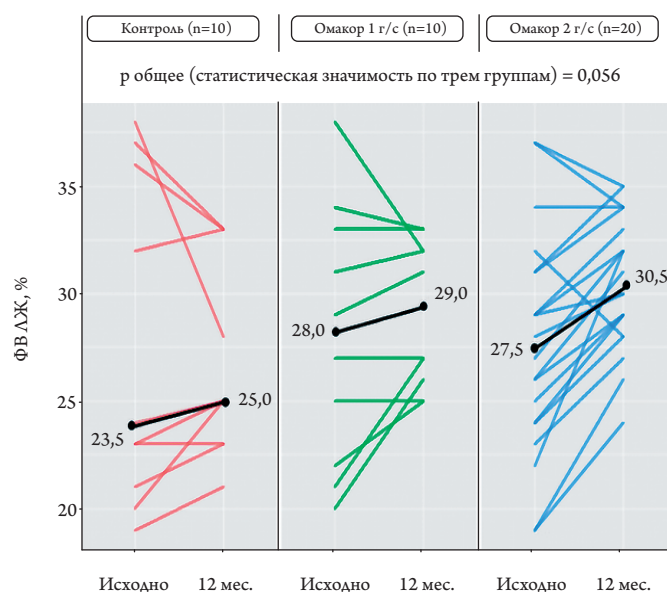
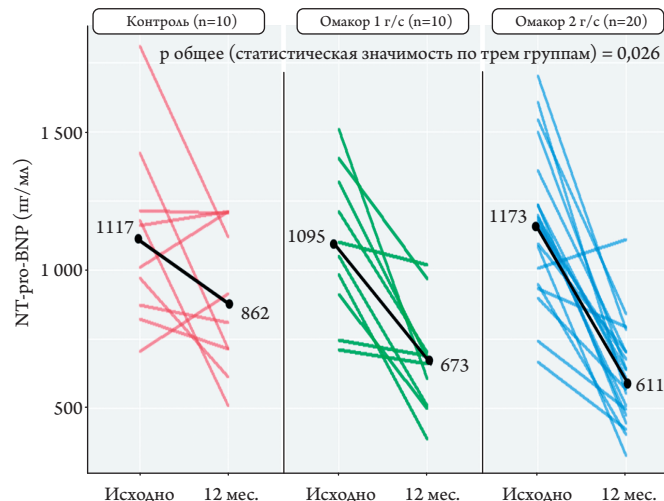


Рисунок 1. Индивидуальная динамика NT-pro-BNP в процессе лечения ХСН, в том числе ω -3 ПНЖК в разных дозах в сравнении с контролем



Динамика изменений SDNN (на левой части рисунка 3) более очевидна, чем изменение количество ЖЭС/час (на правой части рисунка 3), хотя в группе лечения Омакором в дозе 2 г/сут статистически значимо улучшились оба показателя.

В таблице 4 представлены корреляционные связи между всеми изучавшимися показателями и красным цветом обозначены высоко значимые корреляции ($p < 0,001$), превышающие коэффициент 0,5 (по Спирмену). Как видно, наиболее тесные связи имелись между ФК ХСН и ШОКС ($r = 0,87$ исходно и $r = 0,83$ по динамике показателей, $p < 0,001$), что еще раз подтверждает информативность шкалы ШОКС в определении клинического статуса пациентов с СНнФВ. ФВЛЖ, как интегральный показатель качества работы сердца, и исходно, и в динамике имела тесные связи

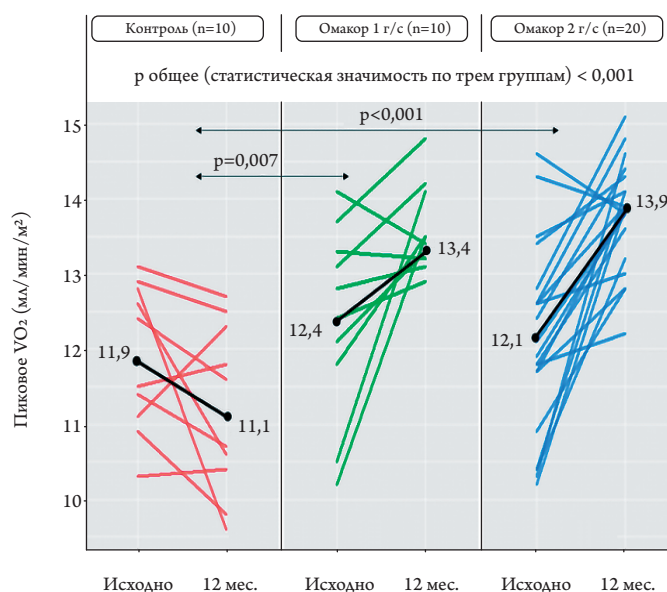


Таблица 4. Корреляционные связи между изучаемыми показателями, по Спирмену. Суммарные данные (n=40)

	ФВЛЖ	VO ₂ , макс	SDNN мс	ЖЭС/час	NT-pro-BNP	ФК ХСН	ЧСС	ШОКС
ФВЛЖ		0,79***	0,58***	-0,43**	0,44**	-0,68***	-0,56***	-0,60***
VO ₂ , макс	0,51***		0,61	-0,47**	-0,38*	-0,5**	-0,58***	-0,43**
SDNN мс	0,70***	0,31		-0,70***	-0,37*	-0,46**	-0,73***	-0,40**
ЖЭС/час	-0,44**	-0,21	-0,63***		0,36	0,35*	0,29	0,33*
NT-pro-BNP	0,04	0,04	-0,08	0,13		0,35*	0,29	0,33*
ФК ХСН	-0,65***	-0,18	-0,46**	0,16	0,08		0,38*	0,83***
ЧСС	-0,55***	-0,56***	-0,69***	0,38*	0,11	0,38*		0,43**
ШОКС	-0,57***	-0,26	-0,30	0,06	0,08	0,87***	0,20	

Значение p: *** $\geq 0,001$; ** $\geq 0,01$; * $\geq 0,05$. В серой зоне между исходными показателями, а в желтой между динамикой этих показателей в процессе лечения.

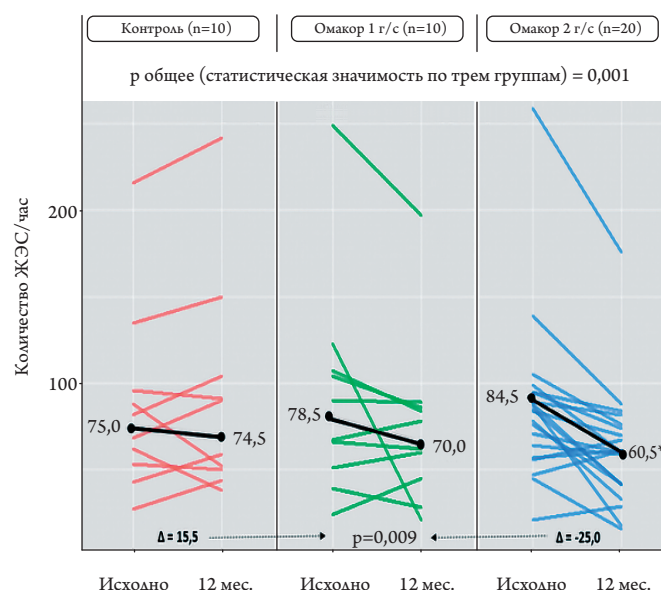
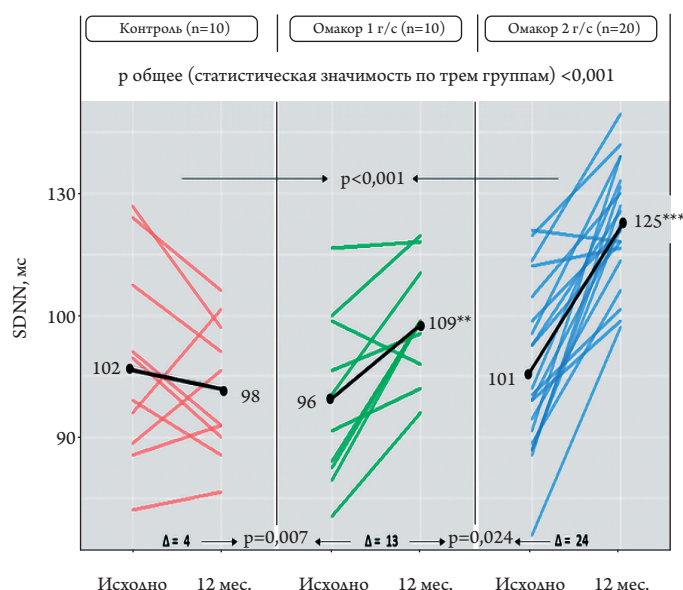
ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-pro BNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

с большинством показателей, причем наименьшие с ЖНРС и NT-pro BNP и наиболее тесные с VO₂, что показано на рисунке 2 и в таблице 4. С другой стороны, концентрация NT-pro-BNP оказалась наименее связанной с другими показателями, что вновь характеризует этот критерий как зависящий от многих дополнительных факторов, и не обязательно только от тяжести ХСН, а степени декомпенсации и застоя, а также массы тела и возраста. У аккуратных леченых пациентов (100% на регулярном лечении диуретиками) изменения этого показателя в подгруппах с ω -3 ПНЖК были очевидными, как было показано на рисунке 1, но мало связанными с клинико – гемодинамическими показателями и параметрами, характеризующими риск ЖНРС.

Пиковое потребление кислорода на максимуме нагрузки статистически значимо возросло, на обеих до-

зах ω -3 ПНЖК, и эти изменения имели обратную высокую значимую корреляцию как с возрастанием ФВЛЖ, то есть с показателями гемодинамики ($r=0,51$; $p<0,001$ исходно и $r=-0,79$; $p<0,001$ с их изменениями в процессе терапии), так и с динамикой среднесуточной ЧСС ($r=-0,56$; $p<0,001$, исходно и $r=-0,58$; $p<0,001$ по динамике показателей, табл. 4, рис. 4). Интересен одновременный вклад как гемодинамического, так и хронотропного факторов в улучшение кислородного обеспечения нагрузки у пациентов с СНнФВ ишемической этиологии, находящихся на лечении Омакором в обеих дозах. При этом в контрольной группе очевидной остается лишь значимая корреляция пикового VO₂ с показателями гемодинамики, а корреляция со среднесуточной ЧСС утрачивается.

Рисунок 3. Динамика ВРС (SDNN) и ЖНРС (число ЖЭС/час) в группе контроля и лечения ω -3 ПНЖК (в дозах 1 г/сут или 2 г/сут) больных с СНнФВ ишемической этиологии





- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*, 6}



Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (2-26) $p=0,0226$ у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (5-32) $p=0,0082$. Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ($p=0,041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ($p=0,009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ($p=0,013$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка.** Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоскина А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

*Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 28.08.2019.

1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omakor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90). From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

RUS2120310 от 25.11.2019

Рисунок 4. Корреляция между динамикой ФВЛЖ и среднесуточной ЧСС с одной стороны, и изменениями пикового VO_2 на максимуме физической нагрузки с другой, при стандартном лечении ХСН и в комбинации с Омакором

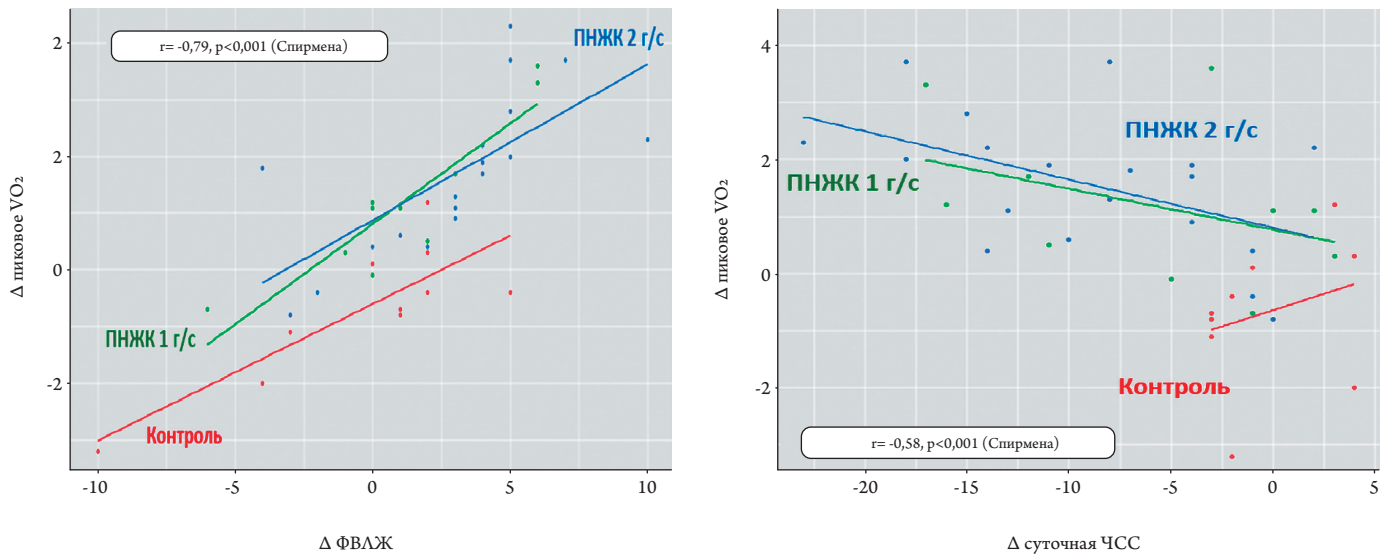
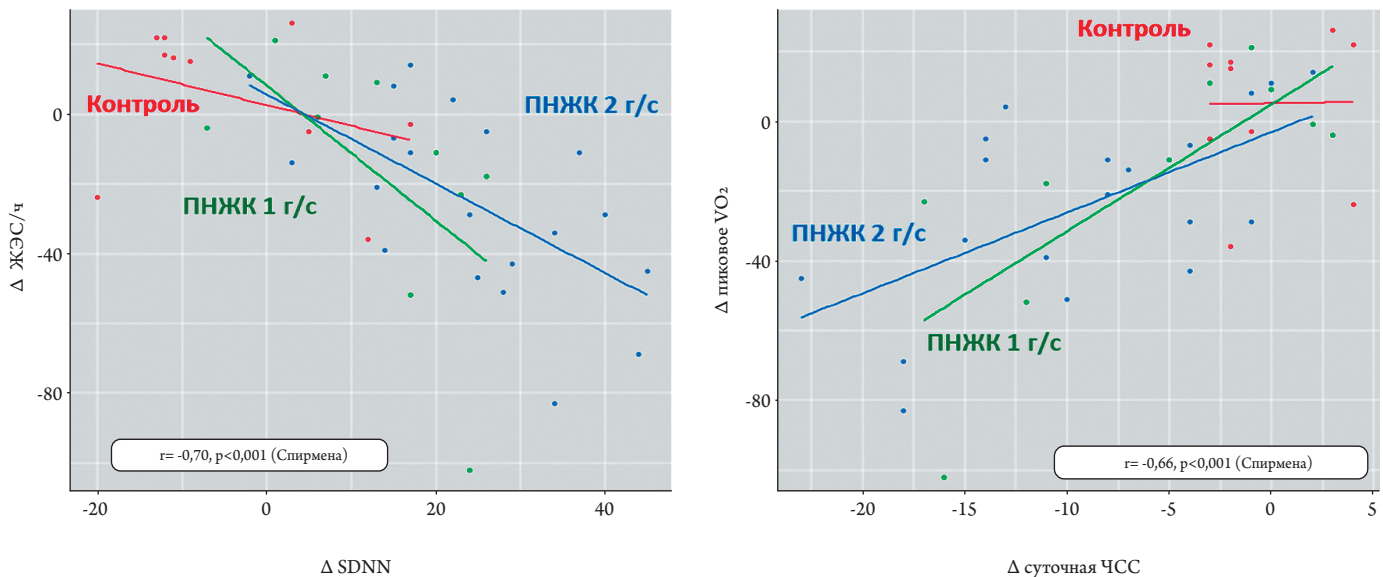


Рисунок 5. Корреляция между динамикой ВРС (SDNN) и среднесуточной ЧСС с одной стороны и изменениями количества ЖЭС в час с другой при стандартном лечении ХСН и в комбинации с Омакором



Главной задачей нашего исследования была оценка динамики неинвазивных маркеров ВСС у пациентов с СНнФВ ишемической этиологии. В качестве таких параметров были использованы показатели ВРС (SDNN и, в известной степени, среднесуточная ЧСС) и их ассоциация с частотой ЖЭС/час. Как следует из таблицы 4, имеет место статистически значимая тесная обратная взаимосвязь SDNN и среднесуточной ЧСС ($r = -0,69; p < 0,001$ по исходным данным и $r = -0,73; p < 0,001$ по их изменениям в процесс лечения). Таким образом, чем выше показатели сердечного ритма, тем ниже SDNN (то есть ВРС) и больше ЖНРС как неинвазивного маркера ВСС, и наоборот.

На рисунке 5 и в таблице 4 представлены корреляции между ВРС (SDNN и среднесуточной ЧСС) и количеством ЖНРС (частотой ЖЭС/час).

Слева показана значимая обратная корреляция между SDNN и количеством ЖНРС ($r = -0,66; p < 0,001$ по исходным показателям и $r = -0,70; p < 0,001$ по их изменениям в процессе наблюдения и лечения). Это значит, что чем меньше ВРС и показатель SDNN, тем выше риск ЖНРС и ВСС. Справа показана значимая взаимосвязь между среднесуточной ЧСС и количеством ЖЭС в час. И в этом случае связь обратная, причем по исходным данным менее тесная ($r = -0,38; p < 0,05$), чем по их динамике в процессе лечения ($r = -0,66; p < 0,001$). Любопытно, что

и в этом случае корреляция между хронотропным механизмом и опасностью ЖЭС не выявлена в контрольной группе и появляется при применении обеих доз ω -3 ПНЖК в лечении СНнФВ ишемической этиологии. Если объединить два графика на рисунке 5, можно констатировать, что наибольший риск ВСС имеют пациенты с ХСН и монотонной тахикардией (низкой ВРС).

Обсуждение

Вопрос о целесообразности и эффективности ω -3 ПНЖК в лечении ССЗ не сходит с повестки дня последние 30 лет и вызывает жаркие споры. Согласно системному мета-анализу, выполненному наиболее авторитетной и независимой Кохрейновской лабораторией в 2018 году, ПНЖК умеренно снижают риск ИБС и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, без очевидного снижения риска смерти от всех причин, и эти эффекты в большой степени могут быть связаны со снижением уровня триглицеридов [28]. Однако, главным недостатком подобных анализов является объединение исследований с самыми разными типами вмешательств. Они включают и рыбную диету, и маргарины, обогащенные ПНЖК, и рыбий жир, и лекарственные формы с разными по составу и дозам ПНЖК [29]. Поэтому для правильных выводов следует обратиться к современным рекомендациям по лечению ССЗ, которые рекомендуют использовать готовые лекарственные формы эфиров ω -3 ПНЖК [30, 31]. Все дальнейшее обсуждение будет касаться именно лекарственных препаратов, которые могут содержать как сочетание ЭПК и ДГК (Омакор), так и изолированно только ЭПК. После завершения крупного РКИ REDUCE-IT с икосапент этилом (ЭПК в дозе 4 г/сут), продемонстрировавшим значимое снижение основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть + ОИМ + инсульт) на 26% плюс к оптимальной терапии, произошел новый всплеск интереса к этому направлению [26]. Однако, ответить на вопрос, что играет главную роль в успехе терапии ПНЖК – состав компонентов или доза применяемых лекарств, достаточно трудно. В последнем анализе, уже после триумфального завершения исследования с ЭПК, был сделан вывод, что увеличение дозы любых эфиров ω -3 ПНЖК на каждый грамм сопровождается дополнительным снижением основных сердечно-сосудистых осложнений на 17% [32].

Это напрямую связано с идеей нашего исследования, в котором мы рассматривали потенциальное воздействие комбинации ЭПК и ДГК (Омакор) на риск ВСС у пациентов с ИБС, в 2/3 случаев перенесших ОИМ с развившейся ХСН с ФВЛЖ <40%, находящихся на оптимальном лечении [27]. Как известно, ЖНРС являются причиной ВСС у значительной части пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [33]. Более того, опасность ЖНРС напрямую связывается со степенью ремоделирования сердца и снижением ФВ,

особенно ниже 30% [4]. Исходя из этого, антиаритмический эффект нейрогормональных модуляторов и СРТ связывается именно с обратным развитием ремоделирования сердца [9, 10]. Особенно очевидно эта связь продемонстрирована для валсартана+сакубитрила, который снижал риск ВСС на 40%, и это снижение прямо коррелировало со снижением NT-pro-BNP как маркера ремоделирования сердца [8]. С другой стороны, применение антиаритмических препаратов (мощных ингибиторов ионных каналов мембран клеток) у пациентов оказалось неэффективным и даже неблагоприятным, причем тем более опасным, чем сильнее выражены структурные изменения сердца и тяжелее ФК ХСН [34–36]. К сожалению, использование ИКД, не беря в расчет стоимость этого лечения и риск серьезных нежелательных явлений, также полностью не решило проблему ВСС, особенно при выраженной ХСН и при критическом ремоделировании сердца [7, 37].

Исходя из этого, изучение альтернативного третьего пути, который связывается с использованием ω -3 ПНЖК для снижения риска ВСС после перенесенного ОИМ и при ХСН, проводится уже более 20 лет. После завершения в 1999 году РКИ GISSI-prevenzione (более 11000 пациентов, перенесших ОИМ), показавшего 45% снижение риска ВСС на фоне применения Омакора в дозе 1 г/сут, споры о перспективах ω -3 ПНЖК не утихают [17, 24]. Именно снижение ВСС внесло вклад в улучшение прогноза пациентов после перенесенного ОИМ [38]. На волне энтузиазма во многих экспериментальных исследованиях был доказан мембраностабилизирующий эффект ω -3 ПНЖК [39] и способность к снижению ВРС и ЖНРС [18]. Хотя иногда создается впечатление, что экспериментальные данные способны обосновать любые, даже прямо противоположные лечебные эффекты одних и тех же препаратов. Но в первом клиническом исследовании было показано, что применение комбинации ЭПК и ДГК (Омакора) 4 г/сут у 5/7 пациентов с ИКД предупреждало индукцию ЖТ, вызывавшуюся исходно [40]. На этом фоне в США и Европе было проведено три небольших РКИ с дозами ω -3 ПНЖК от 0,9 до 2,6 г/сут. Мета-анализ работ не показал снижения комбинированной точки, включавшей смерть или подтвержденную ЖТ/ФЖ, с тенденцией к снижению у пациентов с ИБС (ОР 0,79; 95% доверительный интервал 0,60–1,06). Интересно что в работе, в которой использовалась доза ω -3 ПНЖК 2,6 г/сут, по данным per protocol анализа отмечалось статистически значимое снижение комбинированной конечной точки на 38%, $p=0,034$. Последнее безусловно требует проверки в новых работах с применением Омакора 2 г/сут у больных «высокого риска» с целью предотвращения риска ВСС [41, 42]. К сожалению, длительность лечения была небольшой, группы неоднородными, с разными ФВЛЖ и не одинаковой базовой терапией. Наконец, исследование GISSI-HF с длительным применением Омакора 1

г/сут у почти 7000 больных с СНФВ, ремоделированием сердца и относительно удовлетворительной терапией ХСН продемонстрировало умеренное, но значимое снижение риска общей смертности на 9% (анализ intention to treat) и 14% (анализ per protocol) [15]. Подгрупповой анализ у больных с имплантированными ИКД продемонстрировал снижение частоты разрядов с 34% до 27% и значимое уменьшение риска ВСС на 32% при имплантации ИКД без СРТ [43]. Повышение ФВЛЖ было небольшим (от +1,6% до 2,9%) в разные периоды наблюдения, в тех же пределах как и в нашем исследовании [44]. Этот факт позволил сделать предположение, что механизм действия Омакора может не зависеть от обратного ремоделирования сердца. Однако, в относительно небольшом РКИ у пациентов с СНФВ на очень хорошей рекомендованной базовой терапии, где была использована доза Омакора 2 г/сут, отмечалось повышение ФВЛЖ на 5% по сравнению с плацебо и уменьшение размеров ЛЖ и левого предсердия сердца [45]. В специально спланированном РКИ OMEGA – REMODEL была использована магнитно-резонансная томография для оценки ремоделирования ЛЖ у больных с перенесенным ОИМ на фоне лечения Омакором 4 г/сут [46]. Было показано, что при таком лечении статистически значимо уменьшался индекс объема ЛЖ и объем фиброза в перинфарктной зоне. Значит, высокие дозы ω -3 ПНЖК способствуют обратному ремоделированию сердца, хотя и в умеренной степени. Таким образом, существуют разные трактовки по влиянию ω -3 ПНЖК на механизмы, определяющие риск ВСС при ХСН, и это действие может меняться в зависимости от использованных доз и концентрации ЭПК и ДГК в мембранах клеток [46].

Целью нашего исследования был поиск неинвазивных маркеров ВСС (если такие имеются) и влияние на них разных доз Омакора (1 г/сут и 2 г/сут) в сравнении с контролем у однородной группы пациентов с ишемической ХСН с ФВЛЖ менее 40%, находящихся на оптимальной терапии. Средняя ФВЛЖ исходно была ниже 30% во всех группах пациентов. Более 80% больных находились на тройной нейроромональной терапии и все на постоянном лечении диуретиками, что подтверждает реальную тяжесть проявлений ХСН.

Риск ВСС определялся по количеству (ЖЭС/час при 24-час мониторинге ЭКГ) и качеству (проценту больных с парными ЖЭ и ЖТ) ЖНРС. ВРС определялась по динамике SDNN и одновременно рассчитывалась среднесуточная ЧСС. Клиническая тяжесть состояния оценивалась по динамике ФК ХСН и баллов по шкале ШОКС. Изменения ФВЛЖ рассматривались как маркер степени ремоделирования ЛЖ. Кроме этого, исследовалась динамика VO_2 – суммарного показателя способности выполнения физических нагрузок.

Исходные данные и динамика показателей в процессе лечения подтвердили два важных факта: тесную ассоциацию

между баллами ШОКС и ФК ХСН ($r=0,87$, $p<0,001$) и между ВРС (SDNN) и среднесуточной ЧСС ($r=-0,73$, $p<0,001$). Таким образом, баллы ШОКС оптимально характеризуют клиническую тяжесть ХСН [47]. Хронотропный компонент (монотонная тахикардия) напрямую связан с ВРС, во многом отражающей избыточную активность САС при ХСН [48, 49]. Сопоставления показателя кислородного обеспечения нагрузок (пиковое VO_2 при спироэргометрии) исходно выявило достоверную связь с функцией ЛЖ и вновь со среднесуточной ЧСС. В процессе лечения корреляция между динамикой пикового VO_2 и ФВЛЖ стала более сильной и достигла коэффициента ($r=0,79$, $p<0,001$) и обратная между VO_2 и ЧСС за сутки ($r=-0,58$, $p<0,001$). Главной целью нашего исследования был поиск маркеров ВСС, связанных с ЖНРС у пациентов с ишемической СНФВ. Учитывая, что 90% пациентов имели опасные для жизни высокие градации аритмий – парные ЖЭС и ЖТ, являющиеся независимым предиктором ВСС у больных с перенесенным ОИМ [50], в качестве дополнительного критерия, на который можно было повлиять, использовали число ЖЭС/час, по результатам 24-час мониторинга ЭКГ. Исходно количество ЖЭС/час обратно коррелировало лишь с ВРС (SDNN), но при оценке динамики показателей в процессе лечения количество экстрасистол оказалось значимо ассоциировано не только с SDNN ($r=-0,70$; $p<0,001$), но и вновь с суточной ЧСС ($r=0,66$, $p<0,001$). Таким образом, хронотропный компонент при СНФВ оказывается одним из крайне информативных показателей. Тахикардия исходно и в процессе лечения связана не только с тяжестью ХСН (ФК, ШОКС), функцией ЛЖ (ФВ) и кислородным обеспечением нагрузки (пиковое VO_2), но и с ВРС (SDNN) и частотой ЖНРС, как факторов, отражающих гиперактивность САС и риск ВСС. Наименьшая корреляция изучаемых показателей была выявлена с биохимическим маркером перегрузки сердца NT-pro-BNP.

Лечение ω -3 ПНЖК оказалось эффективным и более выраженным при применении дозы 2 г/сут [45, 51]. Интересно, что улучшение ФК ХСН становилось значимым лишь на фоне лечения большей дозой Омакора, тенденция к снижению ШОКС появлялась уже при назначении Омакора 1 г/сут и становилась значимой при удвоении дозы, а самым чувствительным оказалось снижение NT-pro-BNP, значимое при применении обеих дозировок Омакора (рис. 1). Повышение ФВЛЖ оказалось незначительным и значимым только при лечении Омакором в дозе 2 г/сут (+3%, $p=0,002$). Но интересным фактом можно считать отрицательный хронотропный эффект ω -3 ПНЖК. Среднесуточная ЧСС снижалась на 8 уд/мин, $p=0,05$ и на 11 уд/мин, $p=0,001$ при лечении Омакором в дозе 1 г/сут и 2 г/сут соответственно. На этом фоне при лечении обеими дозами ω -3 ПНЖК статически значимо улучшалось кислородное обеспечение нагрузки (пико-

вое VO_2) и ВРС (SDNN). Антиаритмический эффект малой дозы Омакора (1 г/сут) был незначимым как по числу ЖЭС, так и по пропорции пациентов, у которых пропадали парные ЖЭ и пробежки ЖТ (2 из 10 больных, 20%). А вот при использовании комбинации ЭПК+ДГК в дозе 2 г/сут значимо снижалось количество ЖЭС (на 16 в час), и опасность ЖНПС (у 8/20 пациентов, 40% перестали определяться парные ЖЭ и пробежки ЖТ). Как следует из рисунка 4, двойной вклад в повышение кислородного обеспечения физических нагрузок при лечении Омакором дают умеренное улучшение ФВЛЖ и отрицательный хронотропный компонент. И при оценке выраженности антиаритмического действия, и потенциального уменьшения риска ВСС, двойной вклад дают как улучшение ВРС (повышение SDNN), так и снижение среднесуточной ЧСС (рис. 5). При внимательном анализе видно, что только

при терапии Омакором в обеих дозах, в контрасте с группой контроля, имеет место значимое снижение среднесуточной ЧСС и одновременное улучшение ВРС. Учитывая, что ЧСС и ВРС тесно связаны между собой, влияние ω -3 ПНЖК именно на эти неинвазивные маркеры определяет способность к снижению риска ВСС у больных с СННФВ ишемической этиологии. Антиаритмический эффект Омакора тем больше, чем выше примененная доза препарата.

Ограничения исследования

Исследование носило открытый характер, также не собирались сведения о назначении пациентам статинов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov I, Mareev Vi. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologiia*. 2008;(2):6-16
2. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244). DOI:10.1016/S0140-6736(20)30748-0
3. Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В., Трукшина М. А., Либис Р. А., Кондратенко В. Ю., Дупляков Д. В., Хошунов С. М., Шляхто Е. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2015;55(10):5-13. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24872760>. Accessed August 11, 2020
4. Lester R, Moss AJ, Bigger JT et al. Risk Stratification and Survival after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1983;309(6):331-336. DOI:10.1056/NEJM198308113090602
5. Kearney MT, Fox KAA, Lee AJ et al. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart*. 2004;90(10):1137-1143. DOI:10.1136/hrt.2003.021733
6. Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg RJ. Medical progress: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1473-1482. DOI:10.1056/NEJMra000650
7. Shen L, Jhund PS, Petrie MC et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(1):41-51. DOI:10.1056/NEJMoa1609758
8. De Diego C, González-Torres L, Núñez JM et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):395-402. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.11.012
9. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos G V, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):392-406. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.011
10. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: Results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2014;130(25):2278-2286. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011283
11. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ V et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-87. DOI:10.1056/NEJMoa0800456
12. Bardy GH, Lee KL, Mark DB. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. DOI:10.1056/NEJMoa043399
13. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood Levels of Long-Chain n-3 Fatty Acids and the Risk of Sudden Death. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1113-1118. DOI:10.1056/NEJMoa012918
14. Pottala J V, Garg S, Cohen BE, Whooley MA, Harris WS. Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients with stable coronary heart disease: The heart and soul study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(4):406-412. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.896159
15. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223-1230. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8
16. Marchioli R. Dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354(9177):447-455. DOI:10.1016/S0140-6736(99)07072-5
17. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):904-909. DOI:10.1016/j.ejheart.2005.04.008
18. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 71. American Society for Nutrition; 2000. DOI:10.1093/ajcn/71.1.202s
19. Christensen JH, Gustenhoff P, Ejlersen E et al. n-3 fatty acids and ventricular extrasystoles in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Nutr Res*. 1995;15(1):1-8. DOI:10.1016/0271-5317(95)91647-U
20. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: A double blind randomised controlled trial. *Br Med J*. 1996;312(7032):677-678. DOI:10.1136/bmj.312.7032.677
21. Von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine ω -3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1626-1631. DOI:10.1172/JCI112147
22. Mehta J, Lawson D, Saldeen T. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J*. 1988;116(5 PART 1):1201-1206. DOI:10.1016/0002-8703(88)90440-1

23. Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S et al. Omega-3 Fatty Acids and Mortality Outcome in Patients with and without Type 2 Diabetes After Myocardial Infarction: A Retrospective, Matched-Cohort Study. *Clin Ther*. 2013;35(1):40-51. DOI:10.1016/j.clinthera.2012.11.008
24. Kimmig LM, Karalis DG. Do Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Cardiovascular Disease? A Review of the Randomized Clinical Trials. *Lipid Insights*. 2013;6:LPLS10846. DOI:10.4137/LPLS10846
25. Khler A, Bittner D, Löw A, Von Schacky C. Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. *Br J Nutr*. 2010;104(5):729-736. DOI:10.1017/S0007114510001054
26. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792
27. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю. Возможности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для вторичной профилактики у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Дизайн исследования "ОНИКС" (Влияние Омакора на НеИнвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных. Журнал Сердечная недостаточность. 2008;9(2 (46)):73-78. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10439180>. Accessed August 11, 2020
28. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11). DOI:10.1002/14651858.cd012345.pub3
29. Torshin IY, Gromova OA, Kobalava ZD. About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects of Omega-3 PUFA Part 1. Pharmacological and Clinical Aspects of Validity in the Era of Post-Genomic Research, Artificial Intelligence and Big Data Analysis. *Eff Pharmacother*. 2019;15(9):26-34. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34
30. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT 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;17(S6):1-164. DOI:10.18087/cardio.2475
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
32. Hu Y, Hu FB, Manson JAE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19). DOI:10.1161/JAHA.119.013543
33. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JGF, Massie BM, Rydén L. Mode of death in heart failure: Findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89(1):42-48. DOI:10.1136/heart.89.1.42
34. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1882-1890. DOI:10.1056/NEJM199912163412503
35. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237. DOI:10.1056/NEJMoa043399
36. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-2687. DOI:10.1056/NEJMoa0800456
37. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38. DOI:10.1056/NEJMoa0906431
38. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105(16):1897-903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997274>. Accessed June 14, 2018
39. Lavie CJ, Milani R V., Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):S85-S94. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.084
40. Schrepf R, Limmert T, Weber PC, Theisen K, Sellmayer A. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet*. 2004;363(9419):1441-1442. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16105-9.
41. Leaf A, Albert CM, Josephson M et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005;112(18):2762-2768. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549527
42. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeyer C et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J*. 2009;30(7):820-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehp003
43. Finzi AA, Latini R, Barlera S et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am Heart J*. 2011;161(2). DOI:10.1016/j.ahj.2010.10.032
44. Ghio S, Scelsi L, Latini R et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: A substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1345-1353. DOI:10.1093/eurjhf/hfq172
45. Nodari S, Triggiani M, Campia U et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):870-879. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.017
46. Heydari B, Abdullah S, Pottala J V. et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2016;134(5):378-391. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949
47. Mareev Y, Gerasimova V, Goryunova G et al. Factors which determine prognosis in chronic heart failure: role of QRS duration and morphology. *Russ Hear Fail J*. 2012;5:255-266. DOI:10.18087/rhfj.2012.5.1722
48. Чухнин Е. В., Амиров Н. Б., Морозова Н. И. Риск внезапной смерти и частота сердечных сокращений – Фундаментальные исследования (научный журнал). *Фундаментальные исследования*. 2011;(9(3)):558-560. <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28556>. Accessed August 12, 2020
49. Мареев В. Ю., Арболишвили, Г. Н. Орлова Я. А., Беленков Ю. Н. Вариабельность ритма сердца при ХСН и ее роль в прогнозе заболевания. *Кардиология*. 2006;46(12)
50. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L et al. Relationship Between Nonsustained Ventricular Tachycardia After Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2010;122(5):455-462. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937136
51. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: A double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J*. 2011;161(5):915.e1-915.e9. DOI:10.1016/j.ahj.2011.02.011

Ионин В. А.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАРДИОВЕРСИИ И КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ОБЗОР ОСНОВНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В обзоре обсуждаются актуальность проблемы контроля синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике, клинические особенности пациентов с данной аритмией и сопутствующей патологией, а также представлены современные рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений и обзор результатов основных клинических исследований прямых пероральных антикоагулянтов. Поиск литературы и отбор клинических исследований был проведен за период с 2009 по 2020 гг. на сайтах Европейского и Российского обществ кардиологов, Всероссийского научного общества аритмологов, а также по онлайн-базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary, Google Scholar с использованием ключевых слов: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, абляция, кардиоверсия, эффективность и безопасность, atrial fibrillation, anticoagulants, ablation, cardioversion, efficacy and safety.

Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; кардиоверсия; катетерная абляция; антикоагулянты
Для цитирования	Ionin V.A. Prevention of thromboembolic complications during cardioversion and catheter ablation in patients with atrial fibrillation: review of key randomized trials. Kardiologiia. 2020;60(10):99–106. [Russian: Ионин В. А. Профилактика тромбоэмболических осложнений при проведении кардиоверсии и катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий: обзор основных рандомизированных исследований. Кардиология. 2020;60(10):99–106]
Автор для переписки	Ионин Валерий Александрович. E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречающихся суправентрикулярных аритмий, распространенность которой в популяции составляет 3% у лиц старше 20 лет [1]. По результатам нашего когортного исследования, опубликованного ранее, в амбулаторной практике кардиологов г. Санкт-Петербурга встречаемость данной аритмии у пациентов, обратившихся на прием в период с 2014 по 2018 гг., составляет 7,5% и увеличилась за 5 лет в 1,3 раза, что безусловно отражает актуальность данной патологии в настоящее время [2]. В стратегии ведения больных с ФП в реальной клинической практике наиболее важными задачами являются контроль синусового ритма и частоты желудочковых сокращений, а также решение вопроса о профилактике системных тромбоэмболий в связи с тем, что наиболее важными осложнениями данной аритмии являются прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность и нарушения мозгового кровообращения по кардиоэмболическому типу [3, 4]. Решение вопроса о стратегии ведения пациентов с ФП согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2020), должно приниматься в мультидисциплинарной команде специалистов (врачи общей практики, кардиологи, специалисты по профилактике инсульта, аритмологи), что несомненно повышает эффективность терапии больных с ФП [5]. Однако в реальной практике организация такого подхода к ле-

чению пациентов с ФП возможна только в крупных многопрофильных специализированных центрах и стационарах, а в остальных ситуациях практикующему врачу приходится самостоятельно взаимодействовать с пациентом, проводить стратификацию индивидуальных рисков и выстраивать эффективную стратегию ведения больного с ФП до проведения кардиоверсии или абляции и после выполненных процедур. Выполнен поиск литературы и отбор клинических исследований за период с 2009 по 2020 гг. на сайтах Европейского и Российского обществ кардиологов, Всероссийского научного общества аритмологов, а также по онлайн-базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary, Google Scholar с использованием ключевых слов: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, абляция, кардиоверсия, эффективность и безопасность, atrial fibrillation, anticoagulants, ablation, cardioversion, efficacy and safety. В этой публикации обобщены результаты завершенных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК) и представлены актуальные рекомендации для принятия верного решения в клинической практике.

Кардиоверсия у пациентов с ФП: от рекомендаций к реальной клинической практике

По данным крупного европейского регистра больных с ФП (PREFER), в который включено 7243 пациента,

у 50,7% пациентов применялась стратегия контроля ритма, в том числе у 37,6% пациентов проводилось восстановление синусового ритма (кардиоверсия) [6]. Терапия, направленная на контроль синусового ритма, показана в первую очередь для уменьшения симптомов и повышения качества жизни у пациентов с ФП. Восстановление синусового ритма нередко требуется пациентам с впервые зарегистрированной ФП или персистенцией данной аритмии. Согласно рекомендациям ESC (2020), решение вопроса об экстренной электрической кардиоверсии возможно в случае острой нестабильности гемодинамики на фоне пароксизма ФП (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). Во всех остальных случаях решение вопроса о проведении кардиоверсии должно быть выполнено в плановом порядке с использованием медикаментозной или электрической кардиоверсии в соответствии с клинической ситуацией и при согласии пациента. Возникновение пароксизма ФП и смена синусового ритма являются факторами, обуславливающими изменения внутрисердечной гемодинамики и изменение ламинарных токов крови на турбулентные, которые являются причиной формирования тромботических масс в полости левого предсердия и/или в ушке левого предсердия (ЛП/УЛП). Патогенетические механизмы тромбоемболических осложнений (ТЭО) у пациентов, которым выполнялась кардиоверсия при ФП, изучены в различных исследованиях еще до эры антикоагулянтной профилактики и, в частности, установлено, что риск ТЭО повышается до 5,3% после кардиоверсии [7]. Представленные особенности течения пароксизма ФП требуют использования терапии антикоагулянтами для профилактики системных тромбоемболий.

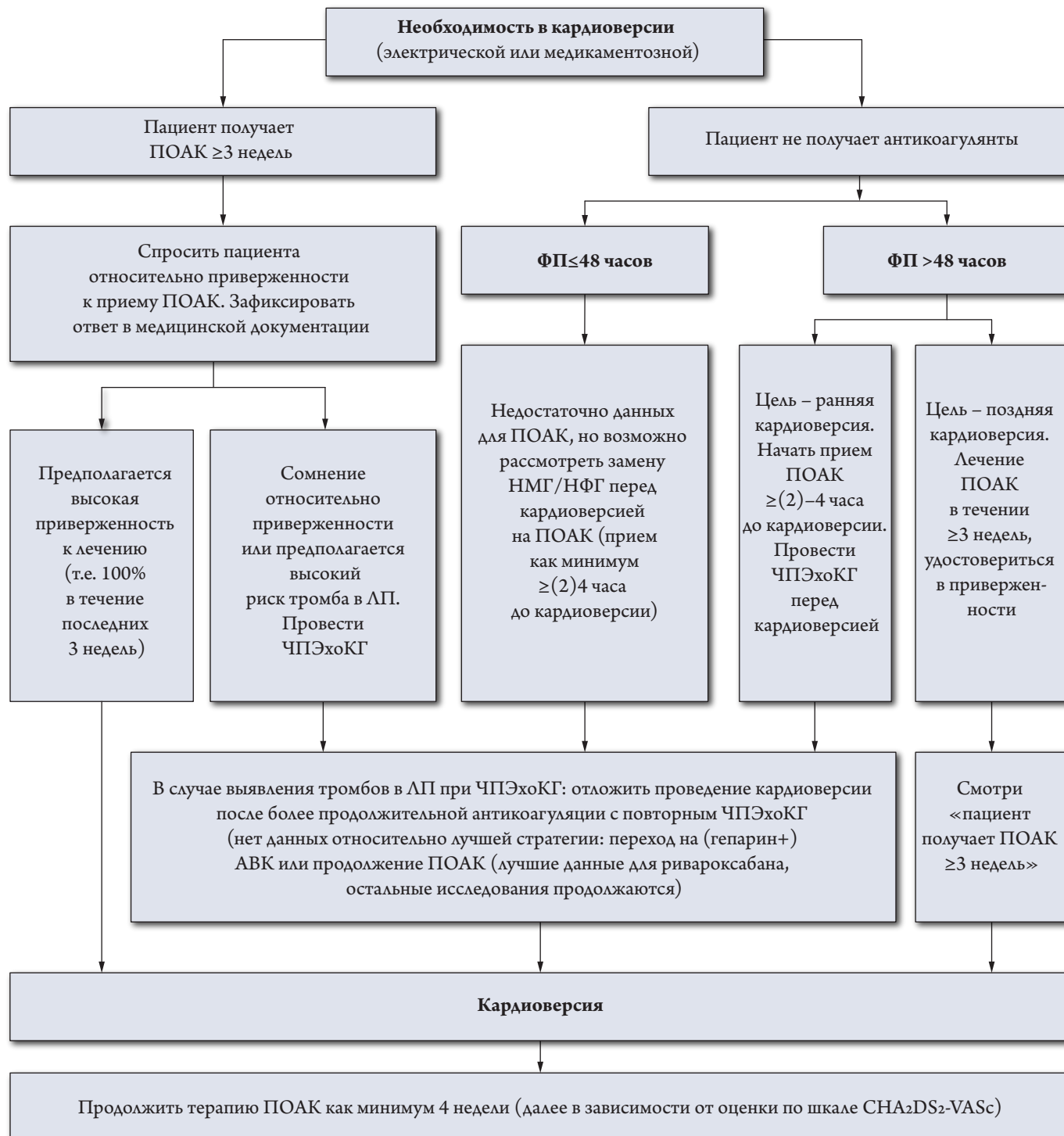
В соответствии с рекомендациями ESC (2020) проведение кардиоверсии без выполнения чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) возможно только в случае продолжительности данной аритмии <48 часов. В то же время антикоагулянтная терапия гепарином или ПОАК должна быть инициирована как можно раньше перед проведением кардиоверсии у пациентов с ФП или трепетанием предсердий (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) рассматривают вариант ранней кардиоверсии у пациентов с длительностью пароксизма >48 часов только при условии отсутствия тромботических масс в ЛП/УЛП по заключению ЧПЭхоКГ и при длительности приема ПОАК от 2 до 4 часов до кардиоверсии, что безусловно является клинически значимым преимуществом использования ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К (АВК), которые требуют длительного приема для получения достаточного гипокоагулянтного эффекта [8]. Следует подчеркнуть, что при проведении кардиоверсии у пациентов с ФП необходима эффективная профилактика анти-

коагулянтами не только при проведении кардиоверсии, но и после восстановления синусового ритма в течение как минимум 4 недель независимо от методики процедуры (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), что подтверждается результатами ретроспективного анализа Датского национального регистра. При анализе медицинской документации 16274 пациентов с ФП, подвергшихся электрической кардиоверсии, было установлено, что у пациентов, не принимавших ОАК после восстановления синусового ритма в течение первых 30 дней риск ТЭО был в 2 раза выше (относительный риск 2,25, 95% доверительный интервал 1,43–3,53), чем у пациентов, принимающих ОАК [9]. Показания для дальнейшего продолжения антикоагулянтной терапии в профилактике ТЭО определяются согласно стратификации риска по шкале CHA₂DS₂VASc – 2 и более баллов у мужчин и 3 и более баллов у женщин [5]. Во всех остальных случаях, когда пароксизм ФП длится >48 часов или длительность его невозможно установить, в стратегии плановой кардиоверсии требуется предварительная терапия антикоагулянтами в течение не менее 3 недель (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) при условии выполнения ЧПЭхоКГ. Отказ от проведения ЧПЭхоКГ возможен только лишь в случае высокой комплаентности, когда пациент дает 100% гарантию регулярного приема ПОАК, подписанную в медицинской документации. Алгоритм подготовки пациентов к плановой кардиоверсии представлен на рисунке 1.

Выбор антикоагулянта при плановой кардиоверсии не менее важен, чем сроки выполнения этой процедуры, так как его действие должно быть не только эффективным, но и безопасным. Важным предиктором успешности кардиоверсии и длительности сохранения синусового ритма после этой процедуры является ремоделирование ЛП и его дилатация, поэтому длительность антикоагулянтной подготовки пациента к кардиоверсии играет немаловажную роль, и чем дольше персистирует ФП, тем выше вероятность значимого увеличения размеров ЛП [10]. При использовании АВК перед плановой кардиоверсией обязательным условием является не только период антикоагулянтной терапии (не менее 3 недель), но и регулярный контроль достижения целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне от 2 до 3 на протяжении всего периода. Следует подчеркнуть, что в случае регистрации нецелевого МНО рекомендовано продлить терапию АВК еще в течение 3 недель, и в реальной клинической практике такая ситуация не редкость, так как применение АВК ассоциировано с большим числом лекарственных и пищевых взаимодействий, что чаще всего увеличивает сроки подготовки пациента к плановой кардиоверсии [11].

Пациенты с ФП, которым выполнялась кардиоверсия, были включены во все многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования ПОАК, зарегистри-

Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с фибрилляцией предсердий до и после кардиоверсии, адаптировано [8]



АВК – антагонисты витамина К, НМГ/НФГ – низкомолекулярные/низкофракционированные гепарины, ЛП – левое предсердие, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография. УЛП – ушко левого предсердия. Применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг (или 5 мг) не зарегистрировано.

стрированных на территории России: дабигатран (RE-LY), ривароксабан (ROCKET-AF), апиксабан (ARISTOTLE). Так, по результатам post-hoc анализа исследования RE-LY, впервые ретроспективно была проанализирована когор- та больных с ФП, получавших дабигатран в дозах 150 мг (n=672) и 110 мг (n=647) при выполнении кардиоверсии, с учетом исключения тромбов в ЛП/УЛП при ЧПЭхоКГ,

и частота ТЭО была сопоставима с группой пациентов, по- лучавших варфарин [12]. В последующем в субанализе ис- следования ROCKET-AF у пациентов с ФП, которым про- водилась абляция и кардиоверсия (n=743), подтвердилась возможность не менее эффективного использования рива- роксабана в сравнении с варфарином [13]. Протокол иссле- дования ARISTOTLE также не исключал пациентов с карди-

оверсией, число которых составило 540 человек за все время исследования, не было выявлено повышения риска ТЭО на терапии апиксабаном в сравнении с варфарином [14]. Таким образом, терапия ПОАК для ведения пациентов, которым планируется кардиоверсия, обладала благоприятным профилем эффективности и безопасности в сравнении с АВК, но дизайн всех 3 исследований не предполагал детального изучения эффективности ПОАК при кардиоверсии, а приведенные результаты были получены при ретроспективном анализе.

Пациенты с ФП в реальной клинической практике нередко имеют клинически значимые сопутствующие состояния (возраст, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет), которые увеличивают риск ТЭО. Распространенность факторов риска в когорте амбулаторных больных с ФП в практике кардиолога особенно высока у пациентов в возрасте 60 лет и старше, на долю которых приходится 82,3% больных, и составляет 90,1% для артериальной гипертензии и 15,1% для сахарного диабета, что значительно выше, чем у пациентов моложе 60 лет [2]. В связи с необходимостью детальной оценки рисков ТЭО у коморбидных пациентов с ФП результаты первого проспективного открытого исследования X-VeRT, в котором проводилось сравнение ривароксабана и АВК прицельно у больных с кардиоверсией, стали настоящим фундаментом в понимании показателей эффективности и безопасности использования данного препарата у пациентов с ФП. В исследование X-VeRT было включено 1 504 пациента с неклапанной ФП, которым была показана плановая кардиоверсия. Следует подчеркнуть, что средний возраст пациентов составил 64,9 года, а доля пациентов с артериальной гипертензией – 65%, сахарным диабетом – 20,3%, а 55,9% были с персистирующей формой данной аритмии, что свидетельствует о включении в исследование пациентов, наиболее приближенных к реальной клинической практике. В результате проспективного наблюдения установлено, что в группе пациентов, принимавших ривароксабан, отмечалась меньшая частота развития не только инсульта, но и всех сердечно-сосудистых событий, включивших инсульт, системную эмболию, транзиторную ишемическую атаку и сердечно-сосудистую смерть (0,51% против 1,02% в группе с АВК), а также благоприятный профиль безопасности, характеризующийся снижением частоты кровотечений (0,61% против 0,8% в группе АВК). Важным результатом исследования X-VeRT для реальной клинической практики стало сокращение медианы времени от рандомизации до кардиоверсии у пациентов, получавших ривароксабан (22 дня), чем у пациентов на терапии АВК (30 дней), что было обусловлено необходимостью титрации дозы варфарина для достижения целевых значений МНО [13].

В 2018 г. опубликованы результаты исследования EMANATE, в котором изучены эффективность и безопас-

ность апиксабана в сравнении с АВК у пациентов с ФП и кардиоверсией (n=1038). В первую очередь следует подчеркнуть, что, согласно дизайну исследования, пациентам с ФП проводилась кардиоверсия только после приема 5 стандартных доз апиксабана (5 мг или 2,5 мг в соответствии с инструкцией по снижению дозы) или по усмотрению исследователя в ускоренном протоколе использовалась нагрузочная доза 10 мг разово за 2 часа до процедуры восстановления ритма, которая в дальнейшем снижалась и пациенты получали 5 мг или 2,5 мг два раза в день в период проспективного наблюдения, что нужно учитывать при использовании данного препарата в реальной клинической практике. По результатам исследования, продемонстрированы не меньшая эффективность апиксабана, чем у варфарина (0% против 0,8% в группе с АВК), и благоприятный профиль в отношении риска больших кровотечений (0,43% против 0,83% в группе АВК) [15].

В клинической практике также следует учитывать, что в исследование EMANATE включались пациенты с длительностью пароксизма ФП не более 48 часов, а в исследовании X-VeRT дополнительно изучена стратегия ранней кардиоверсии с приемом ривароксабана от 2 до 4 часов до процедуры у пациентов с длительностью пароксизма ФП более 48 часов и отсутствием признаков тромботических масс в ЛП/УЛП при ЧПЭхоКГ, в которой использование ривароксабана характеризовалось таким же профилем эффективности и безопасности, как и в стандартной схеме антикоагулянтной подготовки в течение 3 недель при плановой кардиоверсии. Этот факт в 2018 г. позволил внести в алгоритм плановой кардиоверсии возможность ранней кардиоверсии у пациентов с более затяжными пароксизмом ФП (более 48 часов), что, по сути, продемонстрировано в проспективном исследовании только у ривароксабана.

Наличие тромба в ЛП/УЛП является одним из главных абсолютных противопоказаний для проведения кардиоверсии у больных с ФП, однако у этих пациентов антикоагулянтная профилактика ТЭО еще более актуальна. По итогам наблюдательных и проспективных исследований, не было установлено различий в частоте образования тромбов в ЛП/УЛП у пациентов, получавших АВК и ПОАК [12–14]. В настоящее время нет жестких клинических данных о наилучшей стратегии лечения тромба ЛП/УЛП на фоне терапии любым антикоагулянтом, а стандартной терапией, рекомендованной в данной клинической ситуации, является терапия АВК с тщательным контролем и мониторингом МНО до исчезновения тромботических масс. Однако недавнее проспективное исследование X-TRA показало, что использование ривароксабана в стандартной дозе (20 мг в день) в течение 6 недель приводило к исчезновению тромботических масс у 41,5% (22/53) пациентов, а к исчезновению и уменьшению в объеме тромботических масс – у 60,4% (32/53). Результаты протокола X-TRA при непрямом срав-



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,†}
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (аноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антигипертензивные 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) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки,

симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины), лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

[†] Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

[‡] Наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tang H., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–2632. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СГ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. ** По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, анноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

нении были сопоставимы с результатами ретроспективного исследования регистра CLOT-AF, в котором исчезновение тромботических масс в ЛП/УЛП наблюдалось у 62,5% (60/96) пациентов, получавших гепарин/варфарин [16].

В исследовании EMANATE не планировалось изучение влияния апиксабана на тромбы в ЛП/УЛП, тем не менее такие пациенты были и при визуализации с помощью ЧПЭхоКГ и компьютерной томографии. Частота исчезновения тромба была сопоставимой у пациентов на терапии апиксабаном (52%, 12/23) и АВК (56%, 10/18), однако в данном исследовании не было проспективного наблюдения за пациентами с тромбами в ЛП/УЛП, и выборка больных была малочисленной [15]. Исследование терапии дабигатраном у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП RELATED AF (NCT02256683) в настоящее время еще продолжается и результаты не представлены. В совокупности эти выводы указывают на то, что использование ПОАК для терапии тромбоза ЛП/УЛП может быть альтернативным вариантом (лучшие данные в настоящее время продемонстрированы для ривароксабана), в особенности у пациентов с непереносимостью АВК или в том случае, если нет возможности достичь адекватного контроля МНО [8].

Таким образом, использование ПОАК для профилактики ТЭО у пациентов, которым планируется кардиоверсия, не уступает по показателям эффективности и безопасности АВК, а в реальной клинической практике дает преимущество по срокам выполнения данной процедуры, но, с учетом разных сроков и сопутствующей патологии, требует персонализированного подхода в выборе антикоагулянта.

Катетерная аблация у пациентов с ФП: от рекомендаций к реальной клинической практике

С 2020 г., согласно рекомендациям ESC по лечению ФП, определена стратегия лечения пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами данной аритмии, которая подразумевает восстановление и поддержание синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений. Данная стратегия может осуществляться с помощью применения антиаритмической терапии (ААТ) либо интервенционного лечения ФП. Однако назначение антиаритмических препаратов I класса возможно только больным, не имеющим значимых структурных изменений миокарда [5]. Применение соталола, как правило, недостаточно эффективно и показано, прежде всего, пациентам с ишемической болезнью сердца [17]. Длительный прием амиодарона часто сопровождается развитием осложнений: амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, амиодарон-индуцированного фиброза легких [18]. Также существенный вклад в ограничение медикаментозной терапии вносит проаритмический эффект, которым обладают все антиаритмические препараты [19]. В связи с этим паци-

ентам с отсутствием эффекта от ААТ и наличием симптомной ФП, оцениваемой по шкале EHRA, рекомендовано выполнение катетерной аблации для поддержания синусового ритма (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [5]. Также выбор в пользу интервенционных методов лечения может основываться на непосредственном выборе пациента.

Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями доказано, что радиочастотная изоляция устьев легочных вен является более эффективным методом контроля ритма у пациентов с ФП, чем ААТ. Такие исследования, как CACAF, APAF, A4 и SABANA, свидетельствуют о более высокой эффективности радиочастотной изоляции устьев легочных вен с целью восстановления синусового ритма и его поддержания, чем использование лекарственной терапии. После интервенционного лечения «свобода от аритмии» наблюдается у 59–89% (в среднем у 70%) пациентов без использования антиаритмических препаратов [20]. В реальной клинической практике в когорте пациентов г. Санкт-Петербурга на амбулаторном приеме кардиолога у 5,1% пациентов с ФП выполнялась катетерная аблация в анамнезе [2].

Процедура катетерной аблации относится к категории малоинвазивных интервенционных вмешательств, однако ее проведение в ряде случаев сопряжено с риском осложнений. В целом частота осложнений процедуры катетерной аблации не высокая – до 4,5% по данным европейских регистров, однако среди жизнеугрожающих: тампонада сердца (1,31%), феморальная псевдоаневризма (0,93%), артериовенозная фистула (0,54%), поэтому риск кровотечений у пациентов с ФП, подвергшихся катетерной аблации, высокий [5]. С другой стороны, процедура катетерной аблации вне зависимости от методики (криоаблация, радиочастотная аблация) в связи с воздействием на эндокард ассоциирована с риском тромбообразования и инсульта (1%) [21, 22]. Согласно рекомендациям ESC (2020), при планировании катетерной аблации ФП продолжение терапии ОАК: АВК (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) или ПОАК (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C), следует рассмотреть для поддержания эффективной гипокоагуляции и продолжать в течение не менее 8 недель после процедуры (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). У пациентов с высоким риском инсульта (CHA₂DS₂VASc – 2 и более баллов у мужчин и 3 и более баллов у женщин) после успешной катетерной или хирургической аблации ФП следует продолжать прием антикоагулянтов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). При использовании АВК рекомендован целевой уровень МНО от 2 до 2,5 для уменьшения риска клинически значимых кровотечений [5]. Особенности фармакокинетики ПОАК, позволяющие в большей степени управлять антикоагулянтным эффектом, представляются как имеющие более

высокие показатели безопасности в реальной клинической практике, к тому же в настоящее время завершены исследования со всеми ПОАК у пациентов с ФП и катетерной аблацией.

Впервые профиль безопасности ПОАК в данной когорте больных в 2015 г. был продемонстрирован в многоцентровом рандомизированном исследовании с активным контролем и заслеплением конечных точек VENTURE AF для ривароксабана в стандартной дозе 20 мг в день. При проведении процедуры аблации на фоне непрерывной терапии ривароксабаном были показаны сопоставимые результаты по показателям эффективности и безопасности в сравнении с непрерывной терапией варфарином. Отсутствие нежелательных событий (ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть и большие кровотечения) в группе пациентов, получавших ривароксабан, не позволило установить статистически значимых различий, однако следует отметить, что осложнения в группе пациентов, получавших варфарин, были тем не менее зарегистрированы. Серьезные нежелательные явления, послужившие причиной отмены терапии, значительно реже встречались в группе ривароксабана, чем у больных на терапии АВК (0,8% и 2,5%) [23]. Таким образом, терапия ривароксабаном у больных с ФП представляется достойной альтернативой использованию АВК, в том числе у пациентов, которым планируется не только кардиоверсия, но и катетерная аблация, что подтверждается и в реальной клинической практике. В крупнейшем мета-анализе, включавшем 15 исследований и 8872 пациента с ФП, подвергшихся катетерной аблации и кардиоверсии, риск инсульта у пациентов на терапии ривароксабаном был ниже, чем у пациентов, принимавших АВК (ОР=0,33, 95% ДИ: 0,11–0,95, $p=0,04$), а риск больших и малых кровотечений был сопоставим в обеих группах (ОР=0,92, 95% ДИ: 0,62–1,36, $p=0,68$) [24].

В настоящее время завершены еще 2 крупных многоцентровых рандомизированных исследования, посвященных оценке безопасности и эффективности ПОАК: дабигатран (RE-CIRCUIT) [25] и апиксабан (AFAXA-AFNET 5) [26]. Оба исследования также продемонстрировали возможность использования этих препаратов с сопоставимым профилем эффективности в сравнении с АВК. Использование апиксабана по итогам исследования AFAXA-AFNET 5 обладало схожим профилем эффективности в сравнении с АВК по комбинированной конечной точке (смерть от всех причин, инсульт и большое кровотечение) – 22 (6,9%) против 23 (7,3%). Однако при отсутствии инсультов и транзиторных ишемических атак у пациентов в группе АВК, у 2 (0,6%) пациентов, получавших апиксабан, были зарегистрированы эти нежелательные события. В клинической практике при использовании апиксабана также следует учитывать, что в протоколе исследования AFAXA-AFNET 5 изучены 2 режима антикоагулянтной подготовки: первый – апиксабан

в дозе 5 мг 2 раза в день в течение не менее 30 дней до проведения аблации и второй – ускоренный протокол с приемом как минимум 2-х стандартных доз препарата и исключением тромботических масс в ЛП/УЛП перед процедурой аблации.

В исследовании RE-CIRCUIT у пациентов, получавших дабигатран, кровотечения наблюдались реже, чем в группе АВК – 5 (1,6%) против 22 (6,9%). Однако следует подчеркнуть, что в исследовании RE-CIRCUIT была изучена только дозировка дабигатрана 150 мг, что следует учитывать в практике, а число нежелательных явлений, потребовавших прерывания терапии этим препаратом, было выше, чем в группе АВК – 19 (5,6%) против 8 (2,4%), в большей степени обусловленные диспепсическими явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. В реальной практике пациенты с ФП нередко имеют сопутствующую патологию: ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, часто осложненный нарушением функции почек, требующих от ПОАК не только эффективной профилактики ТЭО, но и благоприятного профиля в отношении сопутствующих заболеваний, что соответствует результатам исследований ROCKET-AF, X-VECT, VENTURE по использованию ривароксабана у пациентов с ФП, а возможность однократного приема ривароксабана в течение дня позволит повысить приверженность пациентов такой терапии и длительность защиты от системных тромбоэмболий. Приверженность терапии ПОАК играет немаловажную роль, так как после процедуры аблации в течение как минимум 8 недель, а в случае высокого риска ТЭО в течение всей жизни, показана непрерывная терапия антикоагулянтами. Хорошо известно, что однократный прием кардиологических препаратов повышает приверженность терапии [27], а режим однократного приема антикоагулянта возможен только для ривароксабана из зарегистрированных препаратов в Российской Федерации.

Заключение

В целом терапия ПОАК у пациентов с ФП, которым планируется проведение катетерной аблации, в настоящее время по выводам клинических исследований всех препаратов обладает сопоставимым профилем эффективности в сравнении с АВК, а в реальной клинической практике и более высокими показателями безопасности. Выбор антикоагулянта до проведения процедур должен быть сделан в каждом конкретном случае индивидуально, так как показатели эффективности ПОАК важны не только после процедуры аблации, но и на протяжении всей жизни пациента с высоким риском ТЭО и нередко с коморбидными состояниями.

*Публикация подготовлена
при поддержке компании АО БАЙЕР.*

PP-XAR-RU-0467-1.

Статья поступила 27.06.2020

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*. 2017;120 (9):1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.117.309732
2. Ionin V.A., Barashkova E. I., Filatova A. G., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial Hypertension*. 2020;26 (2):192–201. [Russian: Ионин В. А., Барашкова Е. И., Филатова А. Г., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26 (2):192–201]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129 (8):837–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
4. 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., Ревিশвили А. Ш., Шубик Ю. В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и AACX. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18 (4 S3):1–100]
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020; ehaa612. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
6. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *EP Europace*. 2014;16 (1):6–14. DOI: 10.1093/europace/eut263
7. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D. C. electrical conversion of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1969;23 (2):208–16. DOI: 10.1016/0002-9149 (69) 90068-X
8. 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
9. Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH et al. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *EP Europace*. 2015;17 (1):18–23. DOI: 10.1093/europace/euu189
10. den Uijl DW, Bax JJ. Left atrial size as a predictor of successful radio-frequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11 (10):1255–6. DOI: 10.1093/europace/eup285
11. Drugs.com. Warfarin Drug Interactions. [Internet] Available at: <https://www.drugs.com/drug-interactions/warfarin.html>
12. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation*. 2011;123 (2):131–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546
13. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014;35 (47):3346–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu367
14. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63 (11):1082–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.062
15. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, Cater N et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *American Heart Journal*. 2016;179:59–68. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.06.008
16. Lip GYH, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *American Heart Journal*. 2016;178:126–34. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.007
17. Milan DJ, Saul JP, Somberg JC, Molnar J. Efficacy of Intravenous and Oral Sotalol in Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology*. 2017;136 (1):52–60. DOI: 10.1159/000447237
18. Waks JW, Zimetbaum P. Antiarrhythmic Drug Therapy for Rhythm Control in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22 (1):3–19. DOI: 10.1177/1074248416651722
19. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nature Reviews. Cardiology*. 2016;13 (1):36–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110
20. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *American Heart Journal*. 2018;199:192–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.02.015
21. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3 (1):32–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.859116
22. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left Atrial Catheter Ablation and Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43 (1):265–70. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.627067
23. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2015;36 (28):1805–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv177
24. Nairooz R, Sardar P, Pino M, Aronow WS, Sewani A, Mukherjee D et al. Meta-analysis of risk of stroke and thrombo-embolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2015;187:345–53. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.323
25. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376 (17):1627–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1701005
26. Di Biase L, Callans D, Haeusler KG, Hindricks G, Al-Khalidi H, Mont L et al. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *EP Europace*. 2017;19 (1):132–8. DOI: 10.1093/europace/euw368
27. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28 (5):669–80. DOI: 10.1185/03007995.2012.677419

Агеев Ф. Т.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}

¹ Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

ВЫБОР ПРИОРИТЕТОВ В СОВРЕМЕННЫХ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: «ПРЕВОСХОДЯЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРОТИВ «НЕ УСТУПАЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ». ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

В статье сравниваются два статистических подхода, часто применяемых в современных сравнительных исследованиях: гипотеза о превосходстве одного препарата над другим (superiority) и гипотеза о том, что один препарат не уступает другому по эффективности и безопасности (non inferiority). На примере конкретных исследований показаны их отличие и задачи, для решения которых должен применяться тот или иной метод. В целях доказательства превосходства по эффективности и безопасности нового препарата перед существующим возможно использование только статистического подхода, использующего гипотезу «превосходства». Исследования, использующие гипотезу «не уступает», как правило, применяются при сравнении препаратов, существенно не различающихся по эффективности, но исследуемый препарат имеет иные преимущества, связанные с удобством применения, хранения, переносимости и т. д. Выбор метода статистического анализа определяется исключительно задачей, которая ставится перед исследованием.

Ключевые слова	Статистическая гипотеза «превосходит»; статистическая гипотеза «не уступает»; аписабан; ривароксабан; дабигатран
Для цитирования	Ageev F. T., Yarovaya E. B. The Choice of Priorities in Contemporary Comparative Trials: Superiority vs non Inferiority. Causes and Effects. Kardiologiya. 2020;60(10):107–112. [Russian: Агеев Ф. Т., Яровая Е. Б. Выбор приоритетов в современных сравнительных исследованиях: «превосходящая эффективность» против «не уступающей эффективности». Причины и последствия. Кардиология. 2020;60(10):107–112]
Автор для переписки	Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

Создание нового лекарственного средства вызвано необходимостью вооружить врача более мощным и эффективным препаратом, который будет иметь преимущество перед предшественником в лечении конкретного заболевания не только по силе терапевтического воздействия, но и по безопасности (лучшей переносимости, меньшему числу побочных эффектов). Одной из причин создания нового препарата может стать необходимость уменьшения стоимости лечения, но эта задача чаще решается за счет производства генериков существующего оригинального средства.

Хотя ценовые аспекты, индивидуальные пристрастия, удобство применения и прочие факторы могут влиять на выбор лекарства, все же главным определяющим фактором в принятии врачом решения являются большая эффективность и/или безопасность препарата.

Поэтому «путевку в жизнь» новому препарату могут дать только результаты специально спланированного сравнительного рандомизированного клинического исследования (РКИ), цель которого – сравнение эффективности и безопасности двух (реже большего числа) препаратов, в ходе которого выявляется, какой из препаратов является более эффективным и/или безопасным. Организация такого исследования – это отдельная наука (доказательная медицина), требующая неукоснительного соблюдения ряда жестких правил, которые дают обосно-

ванную возможность с наивысшей степенью достоверности ответить на вопрос о наличии преимущества одного препарата перед другим.

Доказательная медицина в настоящее время является фундаментом, на котором строится стратегия выбора того или иного препарата, той основой, которой руководствуется современный врач при назначении лечения. Какой из препаратов эффективнее и/или безопаснее, какой из препаратов вызывает меньшее число побочных эффектов – тому и должно быть отдано предпочтение.

Правила доказательной медицины довольно строгие: как сформулирована задача, такой ответ и должен быть получен. До последнего времени главная задача (первичная точка) любого РКИ постулировалась конкретно: доказать превосходство препарата «А» над препаратом «Б» (им может быть и плацебо), и если это превосходство статистически значимо не достигалось, то препарат «А» не получал права считаться лучшим со всеми вытекающими маркетинговыми последствиями.

Яркий пример реализации этого правила – исследование блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартана по сравнению с классическим ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприлом в работе ELITE II, выполненной в 2000 г. [1]. Главная задача (первичная точка) исследования состояла в том, чтобы доказать, что лозартан превосходит каптоприл по вли-

янию на общую выживаемость больных с сердечной недостаточностью при лучшей переносимости. По результатам исследования ELITE II лозартан не имел превосходства над каптоприлом (общая смертность составила 17,7 и 15,9% соответственно; $p=0,16$) и, несмотря на лучшую переносимость, стал лишь препаратом «замены» при непереносимости ингибиторов АПФ, и то не самым лучшим среди БРА.

На самом деле ситуация с лозартаном могла измениться диаметрально: если бы авторы исследования поставили целью доказать, что лозартан не уступает каптоприлу по влиянию на первичную точку, то выводы исследования и последующие рекомендации поставили бы лозартан в один ряд с каптоприлом, поскольку лозартан достоверно* не уступил каптоприлу, а по переносимости – даже превзошел. Однако цель работы состояла в доказательстве превосходства лозартана над каптоприлом, чего не было достигнуто. Этот невыгодный для лозартана (и всех БРА) результат был отражен в выводах и в дальнейшем зафиксирован в Рекомендациях по лечению больных с сердечной недостаточностью.

Исследование ELITE II стало поучительным уроком для многих исследователей, особенно в последнее время, когда доказательство превосходства становится все сложнее из-за повышения общего уровня эффективности и безопасности терапии, а затраты на создание нового препарата достигают астрономического уровня. Возможно, именно с этим связано то, что значительное число современных РКИ ставят задачей доказать, что вновь созданный препарат хотя бы не уступает своему предшественнику, что, как нам кажется, является элементом «перестраховки» на случай неудачи при попытке доказательства его превосходства по эффективности и/или по безопасности по сравнению с препаратом сравнения.

Тем не менее, даже с позиции обыкновенной логики, уровни доказательности «превосходит» и «не уступает» абсолютно не равнозначны и должны по-разному оцениваться врачом при выборе препарата. Очевидно, что уровень доказательности «превосходит», когда новый препарат демонстрирует статистически достоверное преимущество в решении главной задачи над препаратом сравнения (при условии равной или лучшей безопасности), является неоспоримым доводом в его пользу при назначении лечения.

Иная ситуация с уровнем доказательности «не уступающий по эффективности». Вызывает недоумение сам подход: зачем создавать новый препарат, тратить на это огромные средства, если заведомо стремиться сделать его «не уступающим по эффективности» его предшествен-

нику или препарату сравнения. Другими словами – сделать новый препарат таким же, как старый. Единственное оправдание – это то, что новый препарат будет достоверно безопаснее и лучше переноситься, чем препарат сравнения, причем во всех оговоренных заранее гендерных и возрастных диапазонах, будет более удобным в применении, хранении и т. д. Такой «половинчатый» подход к оценке нового препарата делает его более уязвимым в ситуациях выбора, особенно при виртуальном сравнении с аналогичными препаратами, имеющими уровень доказательности «превосходит».

Примером такого виртуального сравнения может служить серия РКИ с новыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК): RE-LY с дабигатраном [3], ROCKET AF с ривароксабаном [4] и ARISTOTLE с апиксабаном [5]. Хотя исследования несколько различались по исходным характеристикам больных, объединяющей их была одинаковая первичная точка (частота острых нарушений мозгового кровообращения – ОНМК и системных эмболий – СЭ) и то, что включались больные с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной природы, а препаратом сравнения для всех был варфарин, дозы которого подбирались так, чтобы международное нормализованное отношение (МНО) оставалось в диапазоне 2,0–3,0.

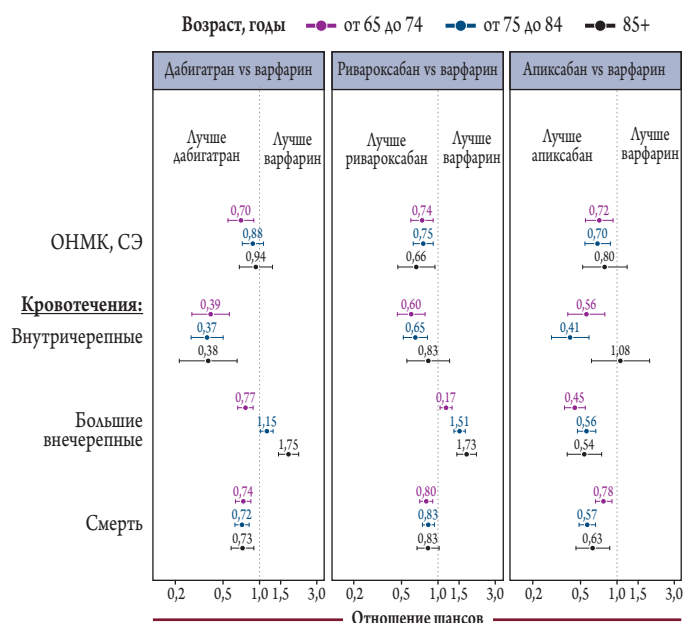
Дабигатран в исследовании RE-LY изучался в 2 дозовых режимах: 110 мг 2 раза в день и 150 мг 2 раза в день. В меньшей дозе дабигатран не уступил варфарину по эффективности (1,53 и 1,69% оцениваемых исходов соответственно; $p<0,0001$ для гипотезы «не уступает»), но и не превзошел его с позиций «превосходит» ($p=0,34$). В то же время дабигатран 110 мг 2 раза в день был достоверно безопасней варфарина и продемонстрировал меньшее число больших кровотечений (2,87 и 3,57% соответственно; $p=0,003$). Иначе ситуация сложилась с дабигатраном 150 мг 2 раза в день, который превзошел варфарин по эффективности (1,11 и 1,69% оцениваемых исходов соответственно; $p<0,001$ для доказательства гипотезы «превосходит»), но показал такой же результат по безопасности: 3,32% против 3,57% больших кровотечений ($p=0,32$). Следует уточнить, что на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 раза в день кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было достоверно больше, чем на фоне приема варфарина. Таким образом, с дабигатраном сложилась парадоксальная ситуация: если врач хочет получить больший эффект, чем при терапии варфарином, то риск кровотечений будет таким же, как и при приеме варфарина, или даже больше, особенно из ЖКТ; если же врач хочет обезопасить больного от высокого риска кровотечений, который свойственен варфа-

* – Следует учесть, что доказательство отсутствия превосходства требует соблюдения своих статистических правил, которые подробно изложены в статье J. Schumi и J.T. Wittes [2]

рину, используя меньшую дозу дабигатрана, то добьется только «не меньшей эффективности» в предупреждении ОНМК и СЭ, чем при терапии варфарином. Ни о каком преимуществе дабигатрана над варфарином по эффективности снижения риска развития ОНМК и СЭ и риска кровотечений и речи быть не могло. Более того, даже более эффективная доза дабигатрана 150 мг 2 раза в день не привела к достоверному превосходству по снижению риска смерти от всех причин ($p=0,051$).

Авторы другого исследования с ПОАК ривароксабаном – ROCKET AF – поставили задачу доказать, что ривароксабан не уступает варфарину по снижению риска развития ОНМК и СЭ у больных с ФП при наименьшем риске кровотечения, и выбрали для этого «перестраховочный вариант» статистической доказательности – гипотезу «не уступает». Исследование закончилось в соответствии с поставленной задачей: число ОНМК и СЭ на 100 пациенто-лет на фоне приема ривароксабана достоверно не превышало этот показатель на фоне приема варфарина (при использовании подхода «намерение лечить»). Этот показатель составил 1,7 случая при терапии ривароксабаном против 2,2 случая при приеме варфарина; $p<0,001$ для уровня доказательности «не уступает». Однако для доказательства превосходства (уровня доказательности «превосходит») этой разницы не хватило ($p=0,12$). Хотя пересчет результата с использованием статистической модели «по протоколу» показал достоверное превосходство ривароксабана над варфарином ($p=0,015$), тем не менее в окончательной версии выводов указывалось, что ривароксабан не уступал варфарину по снижению риска развития ОНМК и СЭ у больных с ФП. В этой ситуации оставалось надеяться на «вторую составляющую успеха» – превосходство ривароксабана над варфарином по безопасности. Однако анализ принципиально важной точки безопасности, к которой относились любые клинически значимые кровотечения, показал, что ривароксабан не был безопаснее варфарина по количеству кровотечений (20,7% при приеме ривароксабана против 20,3% при терапии варфарином; $p=0,44$), в том числе любого большого кровотечения ($p=0,58$). Тем не менее нельзя не отметить, что риск развития критических, угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений при применении ривароксабана был достоверно ниже, чем при терапии варфарином ($p=0,007$; $p=0,003$; $p=0,02$ соответственно). На первый взгляд, эти данные дают основание для приоритетного использования ривароксабана вместо варфарина даже при доказательстве, что ривароксабан всего лишь не уступает варфарину по показателям эффективности. Однако последующие исследования с ривароксабаном показали, что его безопасность непостоянна и снижается с возрастом. Так, в подгрупповом анализе исследования D. J. Graham и соавт. [6]

Рисунок 1. Зависимость эффективности и безопасности ПОАК от возраста больных



ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
СЭ – системные эмболии; ПОАК – пероральные антикоагулянты.

при оценке ассоциированных с возрастом кровотечений было показано, что риск внутричерепных кровотечений при приеме ривароксабана в возрасте моложе 74 лет ниже, чем при приеме варфарина, но к 80 годам достоверно не отличается от такового при приеме варфарина (рис. 1, адаптировано по [5]). Более того, риск большого внечерепного кровотечения (в том числе из ЖКТ) при приеме варфарина был с самого начала ниже, чем при приеме ривароксабана, и к 75 годам это превосходство варфарина по риску больших внечерепных кровотечений достигло достоверных значений.

Показательным в отношении клинической ценности доказательства, что ривароксабан не уступает варфарину, стало исследование В. К. Martinez и соавт. [7], проведенное в общей популяции больных с ФП и хронической сердечной недостаточностью. Выводом работы стало то, что в клинической практике (а не в РКИ) ривароксабан ни в чем не превосходит варфарин: ни по эффективности снижения частоты развития ОНМК и СЭ, ни по риску разных кровотечений. Это наводит на мысль, что трудности терапии варфарином в реальной практике, связанные с необходимостью контроля МНО, полностью компенсируются, возможно, доступной ценой, возможно, лучшей переносимостью по сравнению с ривароксабаном, особенно у пожилых больных.

Таким образом, по результатам 2 исследований с дабигатраном и ривароксабаном у врачей не могло появиться полной уверенности в превосходстве ПОАК над варфарином у больных с ФП неклапанной природы. Единствен-

ный довод «против» варфарина – необходимость контроля МНО, вероятно, компенсировался существенной разницей в стоимости препаратов и, может быть, лучшей переносимостью у пожилых больных.

Своеобразным «спасителем» всего класса ПОАК стал проект ARISTOTLE с апиксабаном. В это исследование были включены 18 тыс. больных с ФП неклапанной природы, в том числе 36% больных с хронической сердечной недостаточностью и левожелудочковой дисфункцией. Препаратом сравнения также был варфарин, дозы которого подбирались так, чтобы МНО оставалось в диапазоне 2,0–3,0.

Принципиальным отличием ARISTOTLE от исследований с другими ПОАК стало то, что авторы в качестве первичной точки хотя и выбрали статистическую модель «не уступает» варфарину по риску развития ОНМК и СЭ, но зато в качестве вторичной точки исследования поставили задачу доказать, что апиксабан превосходит варфарин по эффективности и безопасности (большие кровотечения и смерть). Конечно, в этом видится определенная «перестраховочная хитрость», но, учитывая предыдущий опыт исследований с другими ПОАК, такая предусмотрительность представляется вполне уместной. По итогам исследования ARISTOTLE можно утверждать, что апиксабан – единственный из существующих ПОАК, доказавший превосходство над варфарином по всем трем ключевым показателям (рис. 2, адаптировано по [5]): снижение риска ОНМК и СЭ на 21% ($p<0,01$); снижение риска больших кровотечений на 31% ($p<0,001$) и риска смерти на 11% ($p=0,047$). Следует отметить, что достигнутое превосходство апиксабана не уменьшалось с увеличением возраста больных, как это было с кровотечениями при приеме ривароксабана (рис. 2).

Вполне закономерно, что в Согласительных рекомендациях по выбору ПОАК для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов апиксабан был при-

знан препаратом выбора у больных старше 75 лет, а также больных с высоким риском кровотечения из ЖКТ [8].

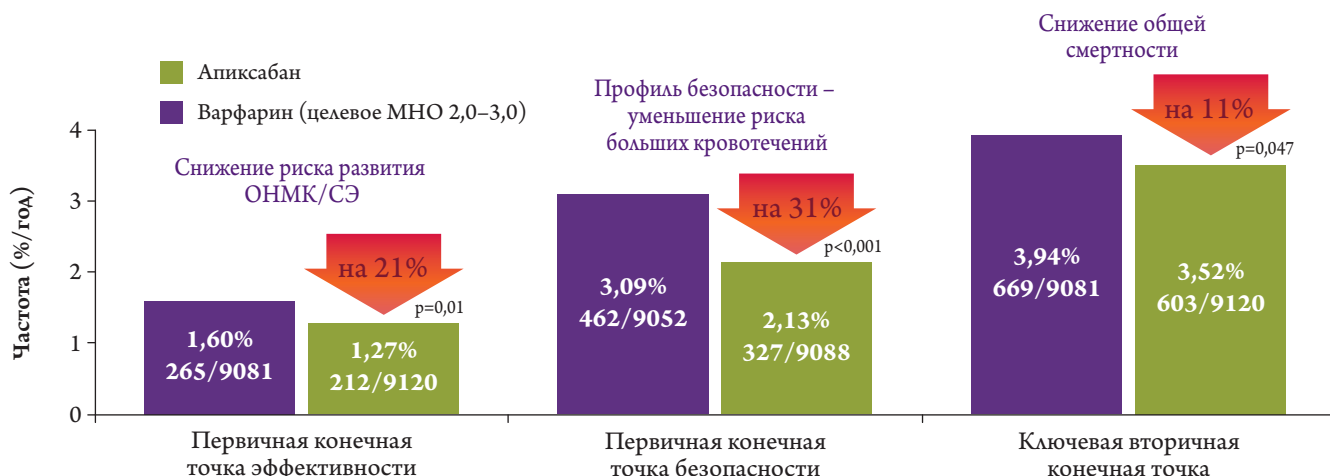
Международный консенсус FORTA, классифицирующий антикоагулянты по показателю эффективность/безопасность среди больных с ФП >75 лет, присвоил единственному ПОАК апиксабану высший уровень «А», что означает «обязательный (рекомендуемый) препарат, имеющий четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность» [9]. Варфарин, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан (большая доза) соответствовали лишь уровню «В», что означает «препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности».

Более высокую степень безопасности апиксабана по сравнению с другими ПОАК, особенно по риску кровотечений из ЖКТ, отмечают специалисты других областей медицины, в частности, американские неврологи [10] и гастроэнтерологи [11].

Следует отметить, что авторы исследования ARISTOTLE вполне могли ограничиться доказательством того, что апиксабан не уступает варфарину, и этого оказалось бы достаточно для доказательства превосходства апиксабана над другими ПОАК в силу очевидного его преимущества по критерию безопасности. Однако именно доказательство превосходства препарата, которое было продемонстрировано в исследовании ARISTOTLE, сделало апиксабан «полноценным» антикоагулянтом выбора для больных с ФП, в том числе пожилых, с высоким риском кровотечений и другими отягощающими моментами.

Возникает вопрос: имеет ли вообще право на существование такая статистическая опция, как доказательство того, что новый препарат «не уступает» препарату сравнения? Печальный опыт исследования ELITE II показал, что такая опция нужна хотя бы для того, чтобы «не поте-

Рисунок 2. Эффективность и безопасность апиксабана по данным исследования ARISTOTLE



ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СЭ – системные эмболии; МНО – международное нормализованное отношение.

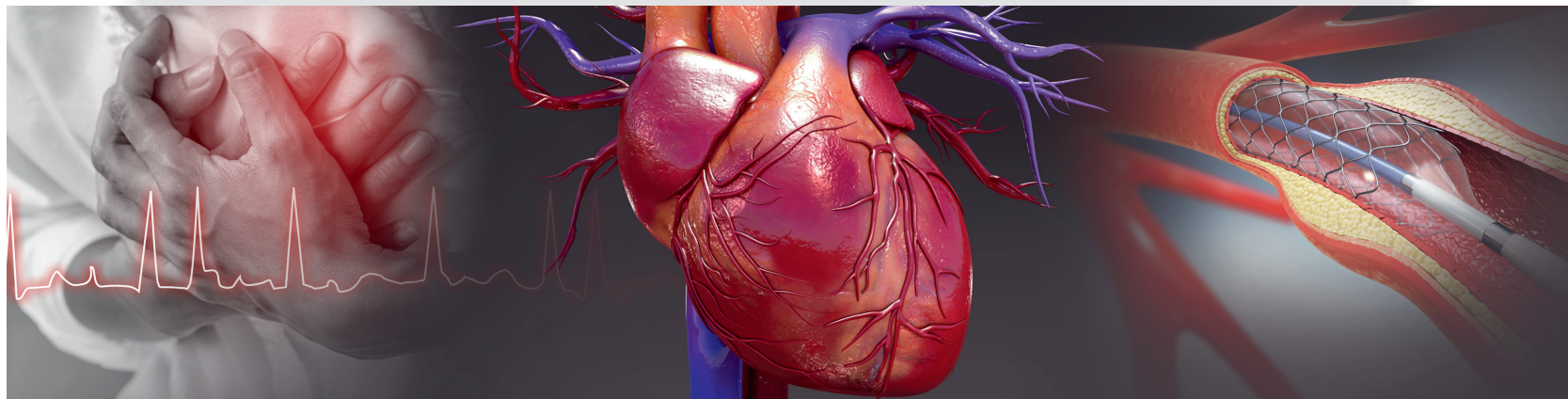
ЭЛИКВИС®
апиксабан

AUGUSTUS

Крупнейшее исследование

у пациентов с сочетанием неклапанной фибрилляции предсердий и острым коронарным синдромом и/или чрескожным коронарным вмешательством¹⁻³

4614 пациентов • **33** страны



СНИЖЕНИЕ РИСКА
КРОВОТЕЧЕНИЙ¹

-31%



ЭЛИКВИС®
Доказанное
превосходство
в безопасности
и эффективности*

СНИЖЕНИЕ РИСКА
СМЕРТИ/ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ¹

-17%



БОЛЬШИНСТВУ ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ ЭЛИКВИС® ПОКАЗАН В ПОЛНОЙ ДОЗЕ 5 МГ 2 РАЗА В ДЕНЬ***,4**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.
Показания к применению: • Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное заболевание желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушения функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтек, гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции.

* У пациентов с НФП с перенесенным ОКС и/или ЧКВ по сравнению с варфарином.

** Доза, зарегистрированная у пациентов с фибрилляцией предсердий.

*** 2,5 мг 2 раза в день при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); или при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин.

1. Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1509–1524. 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1513–1524.

3. Gibson CM et al. N Engl J Med. 2016; 375: 2423–2434. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах
Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации».
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru

PP-ELI-RUS-0805 02.02.2020

Ревизия

рять» новый препарат для определенной категории больных или новых показаний. Доказательство того, что новый препарат не уступает по эффективности и безопасности предыдущему, может быть востребовано там, где требуется подтверждение, что новое лекарство обеспечивает иное превосходство, например, лучшее качество жизни, простоту в производстве, удобство в применении (в частности, не требует определения дополнительных показателей или парентерального введения), меньшую стоимость и т. п.

Примером востребованности такого статистического подхода для того же апиксабана стало исследование CARAVAGGIO [12]. В этой работе тестировалась идея, что апиксан, назначаемый внутрь (что удобно), не уступает подкожным инъекциям дальтепарина (что неудобно) при ассоциированных со злокачественными опухолями тромбоэмболиях и не приводит к росту числа больших кровотечений. Так, отношение шансов (ОШ) повторных тромбоэмболий при приеме апиксабана по сравнению с дальтепаринотом составило 0,63 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,37 до 1,07, а ОШ больших кровотечений составило 0,82 при 95% ДИ от 0,40 до 1,69. Это позволило авторам сделать вывод, что апиксан не уступает дальтепарину по эффективности и безопасности.

Пациенты и врачи, конечно, оценят то, что апиксан удобнее дальтепарина в практическом использовании.

Таким образом и тот, и другой статистический подход («превосходит» и «не уступает») имеют право на существование, и его выбор определяется исключительно задачей исследования. Очевидно и другое: попытка обосновать вывод о превосходстве одного препарата над другим, основанный на статистическом подходе «не уступает», не допустима и является прямым искажением истины.

Итак, если необходимо доказать, что препарат «А» эффективнее и безопаснее препарата «В», то выбирают статистический подход «превосходит»; если необходимо доказать, что препарат «А» при равной эффективности и безопасности с препаратом «В» имеет иные достоинства, связанные с удобством применения, доступностью и т. д., то для решения этой задачи достаточно статистического подхода «не уступает».

Статья опубликована при поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Статья поступила 05.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* (London, England). 2000;355(9215):1582–7. PMID: 10821361
2. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials*. 2011;12(1):106. DOI: 10.1186/1745-6215-12-106
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
6. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(5):596–604. e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023
7. Martinez BK, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K, Sood NA, Coleman CI. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6(1):10–5. DOI: 10.1002/ehf2.12365
8. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European Heart Journal*. 2016;38(12):860–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069
9. Pagan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs & Aging*. 2020;37(7):539–48. DOI: 10.1007/s40266-020-00771-0
10. Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(8):716–24. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000145
11. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1014–1022.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.018
12. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.

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

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) широко распространена в популяции и вносит существенный вклад в общий сердечно-сосудистый риск. Несмотря на активное изучение проблемы, до сих пор нет единых ответов на вопросы, касающиеся определения бессимптомной ГУ, ее влияния на риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. В обзоре суммированы основные сведения по данным вопросам, накопленные к настоящему времени.

Ключевые слова	Бессимптомная гиперурикемия; сердечно-сосудистые заболевания; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; хроническая болезнь почек
Для цитирования	Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A. Asymptomatic Hyperuricemia And Risk Of Cardiovascular and Renal Diseases. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(10):113–121. [Russian: Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):113–121]
Автор для переписки	Троицкая Елена Алексеевна. E-mail: trelen@yandex.ru

Долгое время мочевая кислота (МК) рассматривалась как инертный конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, однако в последние десятилетия накоплены неоспоримые доказательства того, что хроническая бессимптомная гиперурикемия (ГУ) не только ассоциирована с отложением кристаллов моноурата натрия в тканях и подагрой, но является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), метаболического синдрома, хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Отражением значения бессимптомной ГУ для риска развития ССЗ явилось включение МК в состав факторов риска развития АГ в рекомендациях ESC/ESH (2018 г.) и рекомендациях Российского кардиологического общества (2020 г.) [2, 3].

Установлено, что средний общепопуляционный уровень МК в сыворотке крови постепенно увеличивается, что обусловлено изменениями рационов, повышением индекса массы тела и увеличением продолжительности жизни как в общей популяции, так и среди пациентов с ХБП и застойной сердечной недостаточностью (СН) [4]. Распространенность патологических состояний, ассоциированных с ГУ, увеличивается, что выводит данную проблему за рамки ревматологических заболеваний и требует широкого подхода с учетом рисков развития ССЗ и заболеваний почек. Следует отметить, что несмотря на активное изучение проблемы бессимптомной ГУ, важнейшие аспекты до сих пор остаются предметом дискуссий: какой уровень МК сыворотки считать гиперурикемией; является ли ГУ независимым предиктором или лишь маркером риска развития ССЗ – вопросы, которые требуют ответа и продолжают изучаться [1].

Цель

Целью обзора является обобщение имеющихся сведений по проблеме бессимптомной ГУ в аспекте рисков развития ССЗ и заболеваний почек.

Определение

Под бессимптомной ГУ понимают повышение уровня МК в сыворотке крови в отсутствие симптомов депонирования кристаллов моноурата натрия в тканях. До сих пор не существует единых критериев диагностики данного состояния. Статистически под ГУ понимают уровень МК в сыворотке крови выше двух стандартных отклонений по сравнению со средним уровнем здоровой популяции; физико-химически – концентрацию МК в сыворотке крови больше 416 мкмоль/л или 7 мг/дл при измерении ферментативными методами в стандартной лаборатории [5], патофизиологически – концентрацию МК, превышающую точку растворимости при температуре 37°C при измерении ферментативными методами в стандартной лаборатории (6,4 или 6,8, или 7 мг/дл, по мнению разных авторов) [1, 6, 7]. Определение ГУ широко варьирует в разных эпидемиологических и клинических исследованиях, что затрудняет сопоставление полученных результатов. Во многих исследованиях в качестве порогового значения ГУ использовался уровень МК в сыворотке крови ≥ 360 мкмоль/л (≥ 6 мг/дл) у женщин и ≥ 420 мкмоль/л (≥ 7 мг/дл) у мужчин [8–10]. Эти же значения использованы в российских рекомендациях по АГ 2020 г. [3]. Наконец, ряд исследователей в качестве диагностического критерия предлагают использовать единый уровень МК в сыворотке крови ≥ 360 мкмоль/л, основываясь на целевом значении МК при лечении подагры [1, 6, 11].

Эпидемиология

Отсутствие единых критериев диагностики ГУ делает затруднительным сопоставление данных разных эпидемиологических исследований. Известно, что распространенность ГУ широко варьирует в разных регионах, этнических группах, в зависимости от возраста и пола и достигает плато среди лиц старше 70 лет [12]. По данным базы NHANES за 2007–2008 г., распространенность ГУ составляет около 23% [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ГУ (>400 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин) в выборке 16 080 обследованных составила 16,8% [13]. Согласно многим эпидемиологическим исследованиям, распространенность ГУ и подагры в некоторых странах продолжает расти, в некоторых остается стабильно высокой [14–17], что обусловлено быстрым экономическим ростом и изменением пищевых привычек и образа жизни среди пациентов с более высоким социально-экономическим статусом [11].

Механизмы и патофизиологические эффекты ГУ

Механизмы ГУ

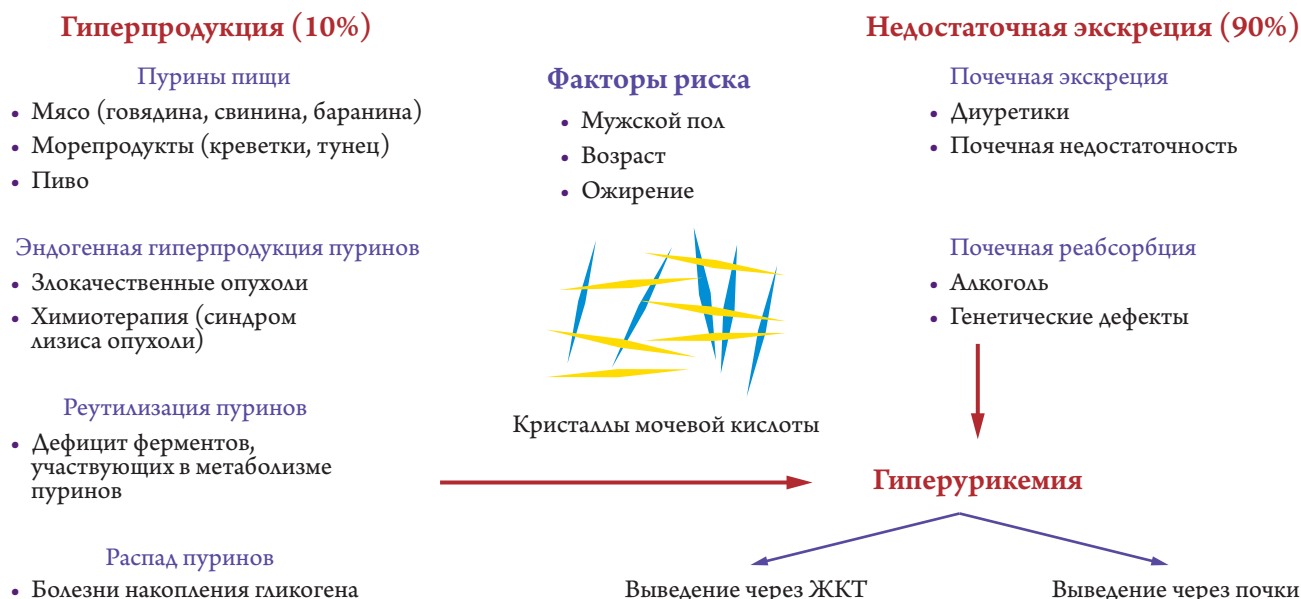
В отличие от других млекопитающих, у человека не экспрессируется ген, кодирующий синтез уриказы, – фермента, трансформирующего МК в растворимый аллантаин. Одним из важнейших следствий данной мутации является усиление образования жировой ткани из фруктозы, что в условиях доступности питательных веществ способствует повышению концентрации МК в сыворотке крови, избыточному отложению жировой ткани, инсулинорезистентности и АГ [18].

МК – конечный продукт метаболизма пуриновых оснований. Образование пуринов происходит двумя путями: *de novo* из непуриновых компонентов и в процессе утилизации продуктов метаболизма пуринов [1]. Уровень МК в сыворотке крови определяется балансом между продукцией и экскрецией, причем в 90% случаев ГУ обусловлена нарушением выведения МК через почки и кишечник и лишь в 10% случаев – чрезмерной ее продукцией [12, 19]. Кроме того, на повышение уровня МК влияют генетические факторы, факторы окружающей среды, метаболические нарушения (рис. 1, адаптировано по [19]). Почки – основной орган выведения МК: пройдя через базальную мембрану клубочка, МК подвергается сложным процессам реабсорбции и секреции, в результате чего лишь 8–12% всей поступившей в каналы МК выводится с мочой [19].

Крупные геномные исследования, выполненные в последние годы, позволили идентифицировать генетическую основу развития ГУ, реализующуюся за счет нарушений в синтезе белков, ответственных за экскрецию уратов или ассоциированных с метаболизмом МК. Нарушение кишечной экскреции МК главным образом связано с полиморфизмами гена ABCG2 [20]. Для определения роли влияния указанных генетических полиморфизмов на риск развития ССЗ и заболевания почек необходимы геномные исследования с соответствующим дизайном.

Значительный вклад в развитие ГУ вносят факторы окружающей среды – продукты питания (прежде всего мясо, пиво, морепродукты, фруктоза) и лекарственные препараты (табл. 1, адаптировано по [1, 12]). Определенное

Рисунок 1. Патогенез гиперурикемии



ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 1. Влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови

Препарат	Эффект	Механизм
Лозартан	↓	Урикозурический
Ингибиторы АПФ и БРА	= (но ослабляют негативное влияние диуретиков)	Урикозурический
Диуретики (петлевые, тиазидоподобные/ тиазидные, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон)	↑	Усиление реабсорбции МК в проксимальных канальцах
Бета-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол)	↑	Неясно
Альфа-адреноблокаторы	=	–
Амлодипин	=	Урикозурический
Аторвастатин	↓	Урикозурический
Симвастатин	=	Урикозурический
Фенофибрат	↓	Предположительно, ингибирование URAT1
Ацетилсалициловая кислота	↑ (низкие дозы) ↓ (высокие дозы)	В низких дозах – задержка МК, в высоких – урикозурический эффект
Клопидогрел	=	–
Тикагрелор	↑	Нарушение канальцевой секреции и/или усиление продукции
Сахароснижающие препараты	↓	Урикозурический
Ингибиторы НГЛТ2		Урикозурический на фоне глюкозурии

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину II; МК – мочевая кислота; НГЛТ2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа. ↓ – снижение уровня мочевой кислоты; ↑ – повышение уровня мочевой кислоты; = – отсутствие влияния на уровень мочевой кислоты.

значение может иметь интоксикация свинцом или кадмием в низких концентрациях [8, 12]. По некоторым данным, у детей и подростков ГУ может ассоциироваться с низкой массой тела при преждевременных родах [21, 22].

Патофизиология ГУ

Физиологическая роль МК в организме неоднозначна и разнонаправлена (так называемый парадокс мочевой кислоты) [23]. С одной стороны, во внеклеточной жидкости она действует как антиоксидант, участвуя в захвате кислородных радикалов, стабилизируя NO-синтазу и тем самым защищая органы-мишени от гипоксического повреждения. Кроме того, высвобождаясь из гибнущих клеток, МК способствует их распознаванию дендритными клетками и активации лимфоцитов CD8, регулируя иммунный ответ [1, 9]. С другой стороны, внутрикле-

точная МК является мощным прооксидантом и провоспалительным фактором. Повышение активности ксантиноксидазы, наблюдающееся в ишемизированных тканях, ассоциировано с образованием кислородных радикалов, что приводит к подавлению миграции и пролиферации эндотелиоцитов и снижению продукции и биодоступности оксида азота. Последующее повышение уровня МК в сыворотке крови ассоциировано со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и интерстициальным воспалением в почечной паренхиме, что приводит к повреждению афферентной артериолы, обеднению микроциркуляторного русла, спазму почечных сосудов, артериолосклерозу, пролиферации гладкомышечных клеток и повышению АД. Доклинические исследования подтверждают, что ГУ ассоциирована с дисфункцией эндотелия, воспалительными изменениями в адипоцитах с последующей перестройкой жировой ткани, повышением синтеза жиров в гепатоцитах и дисгликемией [8, 12, 24, 25]. Важно подчеркнуть, что неблагоприятные эффекты ГУ реализуются за счет не только непосредственно высокого уровня МК, но и окислительного стресса, запускаемого ксантиноксидазой. Это объясняет улучшение функции эндотелия при назначении ингибиторов ксантиноксидазы и снижение риска развития ССЗ у пациентов с АГ при назначении тиазидных диуретиков, несмотря на повышение уровня МК [26]. Показана роль окислительного стресса для развития атеросклероза и АГ [1].

Указанные патофизиологические изменения выражаются в формировании двух основных фенотипов ГУ:

- 1) почечный, связанный с артериолосклерозом, клубочковой гипертензией, гломерулосклерозом, интерстициальными нарушениями, острым повреждением почек и ХБП, и
- 2) непочечный, ассоциированный с метаболическим синдромом, неалкогольной жировой болезнью печени, АГ,

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с ГУ в зависимости от наличия подагры (данные NHANES 2007–2008 гг.), %

Заболевание	Гиперурикемия	
	подагра	без подагры
АГ	77,7	47,2
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	55,6	54,2
СД	26,9	12,2
ИМ	11,6	4,5
СН	11,7	4,5
Инсульт	11,8	5,1
ХБП $\geq$ II стадии	71,8	70,4
ХБП $\geq$ III стадии	22,6	17,4
Нефролитиаз	20,2	11,6

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ГУ – гиперурикемия.

ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), диастолической дисфункцией, СН, цереброваскулярной болезнью, обструктивным апноэ во сне [8, 12].

Таким образом, ГУ – важнейший компонент кардиоренального метаболического континуума, а пациенты с ГУ или подагрой должны быть обследованы в целях выявления ССЗ, СД и заболеваний почек (табл. 2, адаптировано по [4]) [27–30].

Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания ГУ и АГ

Ассоциации ГУ с развитием АГ изучаются уже более 100 лет. Еще в конце XIX века было предположено, что повышенный уровень МК может быть одной из причин повышения АД [31]. К настоящему времени накоплено большое количество данных, подтверждающих эту гипотезу. Анализ результатов эпидемиологического исследования Brisighella Heart (n=619) показал, что распространенность АГ четко коррелировала с квантилями уровня МК (56,3, 36,4 и 23% в 4, 3 и 2-м квантилях соответственно; $p < 0,05$). Аналогичным образом увеличивалась частота выявления метаболического синдрома и толщина интимы–медии [32]. Многочисленные наблюдательные исследования демонстрируют повышение относительного риска развития АГ по мере роста концентрации МК в сыворотке крови, причем эта ассоциация не зависит от наличия традиционных факторов риска [33, 34]. В анализе исследования EURICA, посвященного первичной профилактике ССЗ (5220 пациентов с АГ), было показано, что уровень МК в сыворотке крови ассоциировался с резистентностью АГ к лечению антигипертензивными препаратами наравне с некоторыми другими факторами (относительный риск – ОР 1,16 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,08 до 1,14; $p = 0,001$) [35], аналогичные данные получены в анализе исследования

Brisighella Heart [36]. Показательны результаты итальянского эпидемиологического исследования PAMELA, в котором впервые измерение уровня МК было включено в алгоритм оценки риска развития ССЗ: после полной коррекции по прогностически значимым факторам было показано, что ГУ являлась достоверным независимым предиктором новых случаев АГ, выявленных при амбулаторном измерении АД: ОР 1,34 при 95% ДИ от 1,06 до 1,7 для домашнего мониторингирования АД (ДМАД) и ОР 1,29 при 95% ДИ от 1,05 до 1,57 для суточного мониторингирования АД (СМАД), а также предиктором смерти как от всех причин, так и от ССЗ [37]. Крупные мета-анализы, выполненные в последние годы, подтверждают независимые ассоциации ГУ с новыми случаями АГ: в анализе Р. С. Grayson и соавт. [38] (18 исследований, $n = 55\,607$, исходное нормальное АД) риск развития АГ при ГУ возрастал на 41%; в анализе J. Wang и соавт. [39] (25 исследований, $n = 97\,824$) риск увеличивался на 18%. Основные исследования, демонстрирующие ассоциации ГК с развитием АГ, суммированы в табл. 3 (адаптировано по [12]). Следует отметить, что ГУ чаще встречается при эссенциальной АГ, чем при гипертонии «белого халата» или вторичной АГ; кроме того, она распространена среди лиц с высоким нормальным АД или с микроальбуминурией [12].

Многие исследования демонстрируют ассоциации ГУ с бессимптомным поражением органов-мишеней: увеличением толщины интимы–медии сонных артерий [32, 46], скорости распространения пульсовой волны [46, 47], снижением лодыжечно-плечевого индекса [48], увеличением размеров левого предсердия [49]. Долгосрочный анализ исследования PAMELA показал, что уровень МК в сыворотке крови – предиктор увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) от нормы до гипертрофии: риск развития гипертрофии ЛЖ в наибольшем терциле концентрации МК был на 96% выше, чем в наименьшем [50].

Таблица 3. Гиперурикемия и риск развития артериальной гипертонии

Автор	Абс. число, группа наблюдения	Пороговый уровень ГУ	Наблюдение	ОР развития АГ (95% ДИ)
E. Krishnan и соавт. [40]	3073, мужчины 35–57 лет, без АГ, СД и МС	>7 мг/дл	6 лет	1,81 (от 1,59 до 2,07)
P. C. Grayson и соавт. [38]	55607, мета-анализ	Превышение на 1 SD	3–21,5 года	1,13 (от 1,06 до 1,20)
T. S. Perlstein и соавт. [41]	2062, здоровые мужчины	>7 мг/дл	21,5 года	1,10 (от 1,06 до 1,15)
J. P. Forman и соавт. [42]	1496, здоровые женщины 32–52 лет	$>4,6$ мг/дл	8 лет	1,89 (от 1,26 до 2,82)
W. Zhang и соавт. [43]	7220, общая популяция	М: 5,7 мг/дл Ж: 4,8 мг/дл	4 года	1,55 (от 1,10 до 2,19) 1,91 (от 1,12 до 3,25)
A. Shankar и соавт. [44]	2520, общая популяция	6,6 мг/дл	10 лет	1,65 (от 1,41 до 1,93)
J. Sundstrom и соавт. [45]	3329, общая популяция	Превышение на 1 SD	4 года	1,17 (от 1,02 до 1,33)
M. Bombelli и соавт. [37]	2051, общая популяция	Прирост на 1 мг/дл	16 лет	ДМАД: 1,34 (от 1,06 до 1,70) СМАД: 1,29 (от 1,05 до 1,70)

SD – стандартное отклонение; АГ – артериальная гипертония; ГУ – гиперурикемия; ДИ – доверительный интервал; ДМАД – домашнее мониторингирование артериального давления; МС – метаболический синдром; ОР – относительный риск; СД – сахарный диабет; СМАД – суточное мониторингирование артериального давления.

ГУ и риск развития ССЗ

Ассоциации ГУ с разнообразными микро- и макрососудистыми осложнениями делают ее важным компонентом общего риска развития ССЗ [51]. Многие работы демонстрируют независимую прогностическую роль повышенного уровня МК в развитии неблагоприятных исходов ССЗ. В частности, независимые ассоциации уровня МК в сыворотке крови с общей смертностью и/или смертностью от ССЗ показаны в анализе базы данных NHANES [52], исследовании PAMELA [37], анализе базы данных PreCIS [53]. В двух крупных когортных исследованиях, проведенных в Тайване, показана J-образная зависимость между уровнем ГУ и смертностью как в общей популяции, так и среди пациентов старше 65 лет, что, вероятно, отражает упомянутый выше «парадокс мочевой кислоты» [54, 55]. Аналогичная J-образная зависимость между уровнем МК и исходами продемонстрирована в исследовании FREED (1070 пациентов старше 65 лет с ГУ и высоким риском развития ССЗ): оптимальное снижение риска отмечено в группе с концентрацией МК в диапазоне 5–6 мг/дл, а чрезмерное снижение ее несколько увеличивало шанс неблагоприятных исходов [56].

Анализ Роттердамского исследования (n=4 385) подтвердил независимые ассоциации ГУ с риском развития ИМ и инсульта [57]. По данным крупного Шведского регистра (n=417 734 пациента без анамнеза ССЗ), даже умеренное повышение концентрации МК в сыворотке крови увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и застойной СН [58]. Результаты крупного эпидемиологического исследования URRAN (n=23 467) также подтвердили независимые ассоциации между уровнем МК в сыворотке крови и риском развития фатального ИМ [59]. В работе F. Crosta и соавт. [60] показано, что уровень МК прямо коррелирует с наличием и размером лакунарных инфарктов головного мозга, в том числе бессимптомных. Крупный ретроспективный анализ пациентов с симптомами СН показал, что ГУ ассоциировалась с риском госпитализаций с СН или смертью [61]. В российском исследовании, включавшем 172 пациента с СН, ГУ встречалась у 55,8% и коррелировала с тяжестью СН по NYHA и уровнем натрийуретического пептида [62]. Корреляция тяжести СН с ГУ продемонстрирована и в более ранних отечественных работах [63].

Несмотря на то что многие проспективные исследования демонстрируют ассоциацию ГУ с риском повышения АД, резистентности к антигипертензивной терапии, развитием ХБП, СД 2-го типа и метаболического синдрома [10, 36, 38, 64, 65], существуют работы, оспаривающие данные положения. Так, Фрамингемское исследование не выявило независимых ассоциаций между

уровнем МК и частотой развития ССЗ [66]. Ряд исследований с использованием менделевской рандомизации также не подтверждает независимое влияние ГУ на риск развития ССЗ и СД [67–70]. Однако большинство работ последних лет, в том числе некоторые другие исследования менделевского типа [71, 72] и результаты недавних мета-анализов [73–75], подтверждают причинно-следственные связи между ГУ и риском развития ССЗ, хотя обратное влияние ССЗ и метаболических нарушений на повышение уровня МК не может быть полностью исключено.

ГУ и поражение почек

Об ассоциациях ГУ с заболеваниями почек известно давно, однако исходно предполагалось, что повышение уровня МК – скорее маркер, чем фактор риска или причина развития патологии почек. Увеличение частоты развития ГУ одновременно с ухудшением функции почек продемонстрировано в регистре NHANES [76] и в исследовании German Chronic Kidney Disease [77]. В целом бывает сложно оценить вклад ГУ в развитие и прогрессирование почечной патологии в связи со сложным взаимодействием различных факторов риска и механизмов, участвующих в патогенезе ХБП. Однако в последнее время накопились данные, подтверждающие, что взаимоотношения ГУ и ХБП напоминают улицу с двусторонним движением: несомненно, поражение почек приводит к повышению уровня МК, но и сама ГУ является одним из факторов риска развития ХБП. Очевидно, что функцию почек необходимо мониторировать у всех пациентов с ГУ.

Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют, что ГУ является независимым предиктором развития ХБП у пациентов с исходно нормальной функцией почек как в общей популяции, так и при наличии СД [78] (табл. 4). Мета-анализ 13 исследований (n=190 718 пациентов без анамнеза ХБП) подтвердил, что уровень МК в сыворотке крови являлся независимым предиктором развития ХБП (ОР 2,35 при 95% ДИ от 1,59 до 3,46), причем эта ассоциация усиливалась по мере увеличения продолжительности наблюдения [10].

Данные о корреляциях уровня ГУ с прогрессированием ХБП или развитием терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с нарушением функции почек противоречивы. В исследовании MDRD у пациентов с недиабетической ХБП III–IV стадии уровень МК не являлся независимым предиктором прогрессирования почечной недостаточности [88]. В Шведском регистре SRR-CKD с включением пациентов с ХБП III–V стадии уровень МК не коррелировал с темпом снижения скорости клубочковой фильтра-

Таблица 4. Гиперурикемия и риск развития хронической болезни почек по данным наблюдательных исследований

Автор (год)	Популяция, период наблюдения	Находки	ОР (95% ДИ)
Общая популяция			
S. Domrongkitchaipom и соавт. (2005) [79]	3499 взрослых, 12 лет	↑ риска ХБП и ↑ риска развития ТХПН в 2,14 раза в наибольшем квинтиле уровня МК	1,82 (от 1,12 до 2,98)
R. P. Obermayr и соавт. (2008) [80]	21 475 взрослых, 7 лет	Риск ХБП при уровне МК >9 мг/дл – 63% Риск развития ХБП при уровне МК 7–9 мг/дл – 26%	3,12 (от 2,29 до 4,25) 1,74 (от 1,45 до 2,09)
D. E. Weiner и соавт. (2008) [81]	n=13 338, нормальная функция почек, 8,5 года	При ↑ МК на каждый 1 мг/дл риск развития ХБП ↑ на 11%	1,11 (от 1,02 до 1,21)
C. Hsu и соавт. (2009) [82]	177 570 здоровых добровольцев, 25 лет	Риск ТХПН в 2 раза выше в наибольшем квинтиле МК по сравнению с наименьшим	2,14 (от 1,65 до 2,77)
T. Yamada и соавт. (2011) [83]	14 399 взрослых, 5 лет	При ↑ МК на каждый 1 мг/дл риск развития ХБП ↑ на 42% у мужчин и на 32% у женщин	М: 1,42 (от 1,28 до 1,58) Ж: 1,32 (от 1,12 до 1,56)
Y. Mok и соавт. (2012) [84]	14 939 взрослых, 10,2 года	↑ МК ассоциировано с ↑ риска развития ХБП	М: 2,1 (от 1,6 до 2,9) Ж: 1,3 (от 1,0 до 1,8)
K. Takae и соавт. (2016) [85]	2059 японцев ≥40 лет без ХБП, 5 лет	↑ уровня МК ассоциировано с ухудшением функции почек и АУ	При МК ≥5,9 мг/дл: ↓ СКФ: 2,1 (от 1,37 до 3,23) АУ: 1,81 (от 1,14 до 2,87)
Сахарный диабет			
G. Zoppini и соавт. (2012) [86]	n=1449, СД 2-го типа и нормальная функция почек, 5 лет	↑ МК на 1 SD ассоциировано с ↑ риска развития ХБП на 21%	2,10 (от 1,16 до 3,76)
S. De Cosmo и соавт. (2015) [87]	n=20 142, СД 2-го типа, СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ²	Умеренная ГУ ↑ риск развития ХБП	Наибольший квинтиль уровня МК: 2,61 (от 1,98 до 3,42)

АУ – альбуминурия; ГУ – гиперурикемия; ДИ – доверительный интервал; МК – мочевая кислота; ОР – относительный риск; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; SD – стандартное отклонение; ↑ – увеличение.

ции (СКФ) или временем до начала терапии, замещающей функцию почек [89]. В то же время результаты некоторых наблюдательных исследований подтверждают независимое значение уровня МК в сыворотке крови для снижения СКФ у пациентов с исходной ХБП [90, 91]. Несоответствие данных можно объяснить разными стадиями ХБП при включении, разным периодом наблюдения, различиями в определении прогрессирования почечной недостаточности, не всегда полными сведениями о приеме лекарственных препаратов с потенциальным влиянием на уровень МК, разными конечными точками и переменными, включенными в многофакторные модели [78]. В нескольких исследованиях установлена J-образная зависимость между уровнем МК и функцией почек: и низкие, и высокие значения были ассоциированы с неблагоприятными исходами патологии почек [92, 93]. Эта особенность также может быть одной из причин неоднозначных результатов исследований по взаимосвязи ГУ и прогрессирования ХБП.

Таким образом, ГУ, несомненно, является фактором риска развития ХБП de novo, и, вероятно, ассоциирована с прогрессированием ХБП. Проведенные в последние

годы мета-анализы подтверждают, что ГУ является предиктором смерти от всех болезней и смерти от ССЗ у пациентов с ХБП [94, 95].

Заключение

Гиперурикемия широко распространена в популяции и вносит существенный вклад в общий риск и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Накопленная к настоящему моменту доказательная база свидетельствует о том, что гиперурикемия – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронических заболеваний почек, а не просто их маркер, как обсуждалось ранее. Многочисленные исследования подтверждают ассоциации уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с развитием артериальной гипертензии, метаболического синдрома, риском развития инфаркта миокарда, инсульта, смерти от всех заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, развитием хронической болезни почек de novo.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.04.20

- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease: Journal of Hypertension. 2015;33(9):1729–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
- 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(10):3136–41. DOI: 10.1002/art.30520
- Mount DB. Asymptomatic hyperuricemia. Av. at: <https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia>.
- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions: Current Opinion in Rheumatology. 2014;26(2):186–91. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000028
- Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017;46(4):457–64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015
- Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspas MA et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. American Journal of Kidney Diseases. 2018;71(6):851–65. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
- Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. Current Hypertension Reports. 2016;18(10):74. DOI: 10.1007/s11906-016-0684-z
- Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC Nephrology. 2014;15(1):122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiology Journal. 2018;25(5):545–63. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116
- Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Duplyakov D.V., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153–9. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. Nature Reviews Rheumatology. 2020;16(7):380–90. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1
- Smith E, March L. Global Prevalence of Hyperuricemia: A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies. Abstract 2236. Arthritis Rheumatology. 2015;67(Suppl 10). Av. at: <https://acrabstracts.org/abstract/global-prevalence-of-hyperuricemia-a-systematic-review-of-population-based-epidemiological-studies/>.
- Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC Public Health. 2004;4(1):9. DOI: 10.1186/1471-2458-4-9
- Qiu L, Cheng X, Wu J, Liu J, Xu T, Ding H et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. BMC Public Health. 2013;13(1):664. DOI: 10.1186/1471-2458-13-664
- Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, Roncal C, Mu W, Gabriela Sanchez-Lozada L et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? Journal of Comparative Physiology B. 2009;179(1):67–76. DOI: 10.1007/s00360-008-0291-7
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. Journal of Advanced Research. 2017;8(5):495–511. DOI: 10.1016/j.jare.2017.04.008
- Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nature Communications. 2012;3(1):764. DOI: 10.1038/ncomms1756
- Park B, Park E, Cho S, Kim Y, Lee H, Min J et al. The Association Between Fetal and Postnatal Growth Status and Serum Levels of Uric Acid in Children at 3 Years of Age. American Journal of Hypertension. 2009;22(4):403–8. DOI: 10.1038/ajh.2009.12
- Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, Snively BM, O'Shea TM. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents. The Journal of Pediatrics. 2015;167(1):76–80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043
- Ilyina A.E., Barskova V.G., Nasonov E.L. Asymptomatic hyperuricemia – benefit or harm? Russian Medical Journal. 2008;16(24):1619–21. [Russian: Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? Русский Медицинский Журнал. 2008;16(24):1619–21]
- Lin C, Zhang P, Xue Y, Huang Y, Ji K. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. Cardiology Journal. 2017;24(6):623–32. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0074
- Fabbri E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of Plasma Uric Acid on Antioxidant Capacity, Oxidative Stress, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. Diabetes. 2014;63(3):976–81. DOI: 10.2337/db13-1396
- George J, Carr E, Davies J, Belch JFF, Struthers A. High-Dose Allopurinol Improves Endothelial Function by Profoundly Reducing Vascular Oxidative Stress and Not by Lowering Uric Acid. Circulation. 2006;114(23):2508–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117
- Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid – Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. Cardiorenal Medicine. 2013;3(3):208–20. DOI: 10.1159/000355405
- Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. Current Medical Research and Opinion. 2016;32(11):1863–9. DOI: 10.1080/03007995.2016.1218840
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Tolkacheva V.V., Milto A.S. Uric acid – the key component of “cardio-reno-metabolic continuum”. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(4):95–100. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент “кардиоренометаболического континуума”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(4):95–100]
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Tolkacheva V.V., Karaulova Yu.L. Uric acid – a marker and/or a risk factor of cardiovascular complications? Clinical pharmacology and therapy. 2002;11(3):32–9. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? Клиническая фармакология и терапия. 2002;11(3):32–9]

31. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1811–21. DOI: 10.1056/NEJMra0800885
32. Cicero AFG, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *Journal of Hypertension*. 2014;32(1):57–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328365b916
33. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, Fadrowski JJ. Uric Acid Level and Elevated Blood Pressure in US Adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244
34. Britov A.N., Eliseev N.A., Deev A.D., Balkarov I.M. Associations of arterial hypertension, metabolic disturbances and urate nephropathy. *Therapeutic Archive*. 2006;78(5):41–5. [Russian: Бритов А.Н., Елисеев Н.А., Деев А.Д., Балкаров И.М. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии. *Терапевтический архив*. 2006;78(5):41–5]
35. Borghi C, Tubach F, De Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *International Journal of Cardiology*. 2016;218:83–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.044
36. Cicero AFG, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;37:38–42. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.026
37. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'Oro R et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *Journal of Hypertension*. 2014;32(6):1237–44. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161
38. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis: Risk of Incident Hypertension Associated With Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(1):102–10. DOI: 10.1002/acr.20344
39. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259
40. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. *Hypertension*. 2007;49(2):298–303. DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6
41. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M et al. Uric Acid and the Development of Hypertension: The Normative Aging Study. *Hypertension*. 2006;48(6):1031–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c
42. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric Acid and Insulin Sensitivity and Risk of Incident Hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(2):155–62. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.521
43. Zhang W, Sun K, Yang Y, Zhang H, Hu FB, Hui R. Plasma Uric Acid and Hypertension in a Chinese Community: Prospective Study and Metaanalysis. *Clinical Chemistry*. 2009;55(11):2026–34. DOI: 10.1373/clinchem.2009.124891
44. Shankar A, Klein R, Klein BEK, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *Journal of Human Hypertension*. 2006;20(12):937–45. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002095
45. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of Serum Uric Acid to Longitudinal Blood Pressure Tracking and Hypertension Incidence. *Hypertension*. 2005;45(1):28–33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a
46. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Sanchez L et al. Relationship Between Uric Acid and Vascular Structure and Function in Hypertensive Patients and Sex-Related Differences. *American Journal of Hypertension*. 2013;26(5):599–607. DOI: 10.1093/ajh/hps097
47. Mehta T, Nuccio E, McFann K, Madero M, Sarnak MJ, Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(7):877–83. DOI: 10.1093/ajh/hpu253
48. Liu H, Liu J, Zhao H, Zhou Y, Li L, Wang H et al. Relationship between Serum Uric Acid and Vascular Function and Structure Markers and Gender Difference in a Real-World Population of China-From Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST) Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25(3):254–61. DOI: 10.5551/jat.39685
49. Chao T-F, Hung C-L, Chen S-J, Wang K-L, Chen T-J, Lin Y-J et al. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):4027–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.067
50. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G et al. Uric Acid and New Onset Left Ventricular Hypertrophy: Findings From the PAMELA Population. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(3):279–85. DOI: 10.1093/ajh/hpw159
51. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Uric acid as the predictor of cardiovascular outcomes and uricosuric effect of losartan. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011;20(3):9–17. [Russian: Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011;20(3):9–17]
52. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183–90. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
53. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):623–30. DOI: 10.1002/art.23121
54. Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, Chou I-J, Chiou M-J, Luo S-F. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology*. 2013;52(1):127–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kes223
55. Tseng W, Chen Y, Ou S, Shih C, Tarng D, for the Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group et al. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Levels With Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Elderly: The Role of Malnourishment. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4):e007523. DOI: 10.1161/JAHA.117.007523
56. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *European Heart Journal*. 2019;40(22):1778–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz119
57. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2006;37(6):1503–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4
58. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS): Uric acid and risk of AMI, stroke and CHF. *Journal of Internal Medicine*. 2009;266(6):558–70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x
59. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, Masi S, Barbagallo CM, Bombelli M et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values. *Journal of Hypertension*. 2020;38(3):412–9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002287
60. Crosta F, Occhuzzi U, Passalacqua G, Occhuzzi E, Cimini A, Grassi D et al. Association Between the Serum Uric Acid Levels and Lacunar Infarcts in the Elderly. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;65(3):385–90. DOI: 10.1007/s12031-018-1096-0
61. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L, Gout, Allopuriol Use, and Heart Failure Outcomes. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198
62. Sinyutina E.A., Karlush P. Germanu, Aleksandriya L.G., Moiseev V.S. Correlation of hyperuricemia with clinicohemodynamic and laboratory parameters in patients with chronic heart failure. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011;20(4):41–5. [Russian: Синютин Е.А., Карлуш П.Ж., Александрия Л.Г., Моисеев В.С. Связь гиперурике-

- мии с клинико-гемодинамическими и лабораторными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью. Клиническая фармакология и терапия. 2011;20(4):41-5]
63. Moiseev V.S., Tereshchenko S.N., Drozdov V.N., Levchuk N.N. Serum uric acid levels in patients with heart failure after myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2000;72(9):57–60. [Russian: Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Дроздов В.Н., Левчук Н.Н. Уровень мочевой кислоты в крови больных с постинфарктной сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2000;72(9):57-60]
64. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J et al. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864
65. Yu TY, Jee JH, Bae JC, Jin S-M, Baek J-H, Lee M-K et al. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism*. 2016;65(4):432–40. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.11.003
66. Culeton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 1999;131(1):7–13. DOI: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
67. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2013;106(7):647–58. DOI: 10.1093/qjmed/hct083
68. Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, Chen M-H et al. Multiple Genetic Loci Influence Serum Urate Levels and Their Relationship With Gout and Cardiovascular Disease Risk Factors. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(6):523–30. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.934455
69. Pfister R, Barnes D, Luben R, Forouhi NG, Bochud M, Khaw K-T et al. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a Mendelian randomisation approach. *Diabetologia*. 2011;54(10):2561–9. DOI: 10.1007/s00125-011-2235-0
70. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(4):407–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.086
71. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(11):2831–8. DOI: 10.1681/ASN.2014070660
72. Yan D, Wang J, Jiang F, Zhang R, Wang T, Wang S et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;214:194–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.206
73. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023
74. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(11):4198–207. DOI: 10.1210/jc.2015-2527
75. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:193–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
76. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013;42(6):551–61. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.009
77. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(4):613–21. DOI: 10.1093/ndt/gfu352
78. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *Journal of Nephrology*. 2020;33(4):715–24. DOI: 10.1007/s40620-020-00702-7
79. Domrongkitthaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, Stichtantrakul W, Krittaphol V, Lolekha P et al. Risk Factors for Development of Decreased Kidney Function in a Southeast Asian Population: A 12-Year Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(3):791–9. DOI: 10.1681/ASN.2004030208
80. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(12):2407–13. DOI: 10.1681/ASN.2008010080
81. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(6):1204–11. DOI: 10.1681/ASN.2007101075
82. Hsu C, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk Factors for End-Stage Renal Disease: 25-Year Follow-up. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(4):342–50. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.605
83. Yamada T, Fukatsu M, Wada T, Suzuki S, Joh T. Elevated Serum Uric Acid Predicts Chronic Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2011;342(6):461–6. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318218bd89
84. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, Cui W, Moon YM, Jee SH. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(5):1831–5. DOI: 10.1093/ndt/gfr530
85. Takae K, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D et al. Serum Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease in a Japanese Community – The Hisayama Study. *Circulation Journal*. 2016;80(8):1857–62. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0030
86. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I et al. Serum Uric Acid Levels and Incident Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function. *Diabetes Care*. 2012;35(1):99–104. DOI: 10.2337/dc11-1346
87. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S et al. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(11):1921–9. DOI: 10.2215/CJN.03140315
88. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW et al. Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(5):796–803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021
89. Nacac H, van Diepen M, Qureshi AR, Carrero JJ, Stijnen T, Dekker FW et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(12):2039–45. DOI: 10.1093/ndt/gfv225
90. Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0170393. DOI: 10.1371/journal.pone.0170393
91. Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T et al. Targeting Uric Acid and the Inhibition of Progression to End-Stage Renal Disease – A Propensity Score Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0145506. DOI: 10.1371/journal.pone.0145506
92. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):362–70. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017
93. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K. Uric Acid Level Has a U-Shaped Association with Loss of Kidney Function in Healthy People: A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0118031. DOI: 10.1371/journal.pone.0118031
94. Xia X, Luo Q, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2016;65(9):1326–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.009
95. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s12882-018-1143-7

Омаров Ю. А.¹, Сухинина Т. С.¹, Веселова Т. Н.¹, Шахнович Р. М.¹, Жукова Н. С.¹, Меркулова И. Н.¹, Певзнер Д. В.¹, Терновой С. К.^{1,2}, Староверов И. И.¹

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

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

Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца

Компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография, КТА) позволяет неинвазивно визуализировать коронарные артерии (КА). Данный метод обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики коронарного атеросклероза. Однако стандартная КТА не позволяет оценить гемодинамическую значимость выявленных стенозов КА. Для этого требуются дополнительные функциональные тесты, направленные на выявление ишемии миокарда. Данный обзор освещает возможности клинического применения, ограничения, технические аспекты и перспективы комбинации КТ-ангиографии и перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца.

Ключевые слова	Компьютерная томография; КТ-ангиография; перфузия миокарда; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Omarov Y.A., Sukhinina T.S., Veselova T.N., Shakhnovich R.M., Zhukova N.S., Merkulova I.N. et al. Possibilities of Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in the Diagnosis of Ischemic Heart Disease. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(10):122–131. [Russian: Омаров Ю. А., Сухинина Т. С., Веселова Т. Н., Шахнович Р. М., Жукова Н. С., Меркулова И. Н. и др. Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):122–131]
Автор для переписки	Омаров Юсуп Абакарович. E-mail: mugen13@narod.ru

Диагностические возможности компьютерной томографии (КТ) в оценке состояния коронарного русла и выявлении атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) хорошо изучены. Многочисленные исследования продемонстрировали, что КТ-ангиография (КТА) КА имеет сопоставимую чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата при сравнении с коронарной ангиографией (КАГ) у больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1–4]. У больных с верифицированным коронарным атеросклерозом важно оценить гемодинамическую значимость выявленных стенозов, т. е. выявить преходящую ишемию миокарда. С этой целью может использоваться перфузионная КТ (ПКТ) миокарда.

Патофизиологические особенности нарушений перфузии миокарда

В понимании патофизиологических процессов, происходящих при ИБС, большое значение имеют представления о коронарной микроциркуляции. В 1974 г. K. L. Gould и соавт. ввели понятие резерва коронарного кровотока (РКК) [5]. РКК определяется степенью увеличения миокардиального, или коронарного, потока выше своего исходного значения в ответ на фармакологическую гиперемию [6]. Другими словами, РКК – это отношение объема коронарного кровотока во время стресса к объему в покое. РКК взаимосвязан с понятием миокардиальной перфузии, отражающей коронарную микро-

циркуляцию, нарушения которой приводят к ишемии миокарда. Существуют инвазивные и неинвазивные методы исследования перфузии миокарда [6]. Перфузионная КТ – вариант неинвазивного метода.

Перфузия миокарда представляет собой строго регулируемый процесс, непосредственное влияние на который оказывают эндотелий, дистальное сосудистое русло и его сопротивление [7]. При атеросклеротическом поражении КА и возникновении стенозов адекватное кровоснабжение миокарда сохраняется за счет снижения дистального сосудистого сопротивления. В исследованиях было продемонстрировано, что стенозы должны превышать от 85 до 90% диаметра просвета сосуда, прежде чем произойдет значительное снижение кровотока в покое. Однако при стресс-тестах с вазодилататорами коронарный кровоток снижается при стенозе около 45% [7]. Вазодилатация приводит к увеличению кровотока в миокарде в 3–4 раза. Расширение артериол в субэпикардиальных слоях миокарда сопровождается падением перфузионного давления на уровне стеноза и существенным снижением давления в дистальных отделах. Развивается синдром «вертикального обкрадывания» с гипоперфузией субэндокардиальных участков миокарда и развитием ишемии [8]. Такая гетерогенность кровотока при визуализации проявляется дефектами перфузии. Пробы с вазодилататорами (аденозином, регаденозоном и дипиридамолом) являются так называемыми прямыми стресс-тестами, исследующими РКК и перфузию миокарда [9]. Механизм действия «непрямых» тестов основан на уве-

личении потребности миокарда в кислороде, развивающейся при возрастании частоты сердечных сокращений (ЧСС). К ним относятся пробы с физической нагрузкой, введением высоких доз добутина (20–40 мг) и чрепщеводная электрокардиостимуляция. Восполнение возрастающей потребности миокарда в кислороде достигается увеличением кровотока за счет эндотелий-зависимого расширения дистального коронарного русла. При наличии гемодинамически значимых стенозов и дисфункции эндотелия у больных ИБС эти тесты также позволяют выявлять перфузионные нарушения с более высокой чувствительностью, чем вазодилатирующие препараты [9].

В классическом ишемическом каскаде перфузионные нарушения возникают перед метаболическими изменениями, нарушениями движений стенок желудочков, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и появлением симптомов. В ряде работ продемонстрирована более высокая чувствительность стресс-тестов, оценивающих перфузию миокарда, при сравнении с другими методами исследования, основанными на оценке сократимости миокарда и изменений на ЭКГ [10].

Стресс-агенты

При исследовании ПКТ используют фармакологические стресс-агенты, чаще всего агонисты аденозина, относящиеся к вазодилаторам, так называемым «прямым» стрессовым агентам [11].

Аденозин воздействует на аденозиновые рецепторы всех 4 подтипов: A1, A2A, A2B и A3. Его вводят в виде непрерывной инфузии в дозе 140 мкг/кг/мин как минимум в течение 2 мин, так как он имеет очень короткий период полураспада, составляющий несколько секунд. Дипиридамол вызывает вазодилатацию, ингибируя обратный захват аденозина, тем самым повышая его эндогенный уровень. По эффектам и механизмам он подобен аденозину. Дипиридамол также вводят с помощью инфузии, однако за счет более длительного периода полураспада, в отличие от аденозина, для прекращения его действия и купирования симптомов ишемии может потребоваться использование антагониста аденозиновых рецепторов – аминофиллина, поэтому дипиридамол используется реже [10, 12].

Регаденозон является селективным агонистом рецепторов A2A и поэтому имеет преимущество в использовании у пациентов с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких. Корректировка дозы на массу тела не производится. Благодаря более длительному периоду полувыведения регаденозон можно вводить однократно болюсно, при этом пиковая вазодилатация развивается через 2–4 мин [10, 12].

В настоящее время дипиридамол (раствор для инъекций), аденозин и регаденозон не зарегистрированы в Российской Федерации. Проводились эксперименталь-

ные исследования оценки перфузии миокарда с помощью КТ на фоне введения аденозинтрифосфата натрия (АТФ) [13], однако методика пока не нашла широкого применения. Также описано применение фармакологической пробы АТФ в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) миокарда [14].

Добутамин является агонистом адренергических рецепторов, главным образом β_1 -адренорецепторов. В низких дозах (5–10 мг/кг/мин) добутамин оказывает на миокард инотропное влияние и вызывает коронарную вазодилатацию. Инфузионное введение добутина в таких дозах используется при проведении тестов для выявления «жизнеспособного» миокарда. Высокие дозы добутина (20–40 мг/кг/мин) оказывают значительный положительный хронотропный эффект и приводят к системной вазодилатации. Стресс-тесты с введением больших доз добутина используются редко ввиду развития артефактов за счет высокой ЧСС [9, 12].

Протоколы проведения исследования

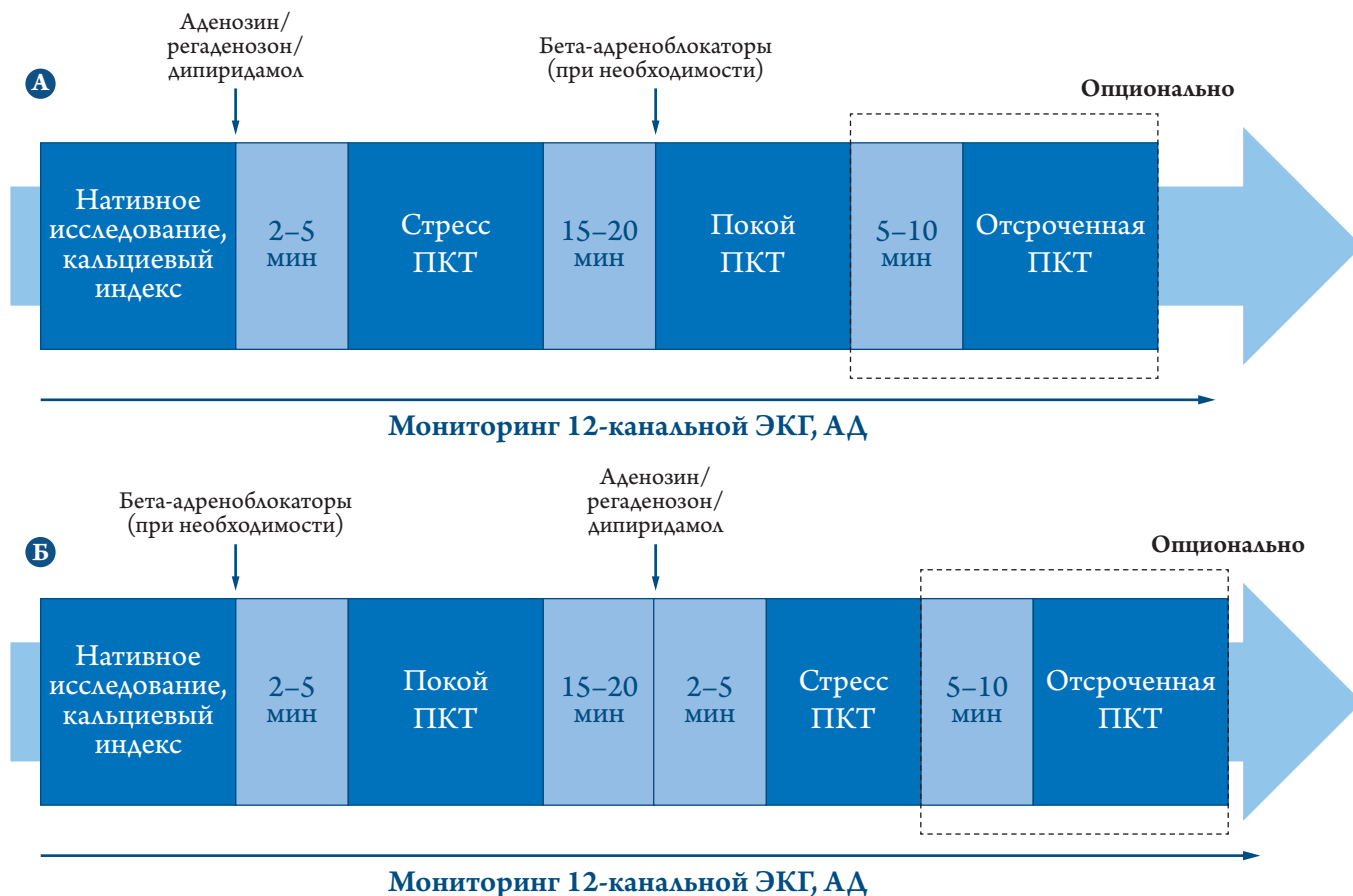
На практике используются два протокола проведения ПКТ, состоящего из двух фаз: фаза покоя и фаза стресса с внутривенным введением одного из фармакологических стресс-агентов, описанных ранее (рис. 1).

Протоколы различаются очередностью проведения фаз покоя и стресса. Интервал между проведением фаз составляет 15–20 мин. Анализ перфузии осуществляется после введения йодного контрастного препарата в каждую фазу путем визуализации миокарда левого желудочка (ЛЖ) во время первого прохождения болюса контрастного препарата. Однако необходимо помнить, что при анализе перфузии у больных с перенесенным инфарктом миокарда в зоне нежизнеспособного миокарда накапливается контрастный препарат (так называемый эффект «отсроченного контрастирования»), что может повлиять на оценку истинной зоны преходящей ишемии, вызывая ее «маскировку» [15].

Так, протокол покой/стресс применим для пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью ИБС. Отсутствие коронарного атеросклероза по данным КТА в покое позволяет исключить фазу стресса, а именно дополнительную лучевую нагрузку и введение йодсодержащего контрастного вещества.

Протокол стресс/покой имеет более высокую чувствительность в выявлении ишемии и больше применим для больных с высокой предтестовой вероятностью. Это позволяет достоверно дифференцировать зоны преходящей ишемии от зон нежизнеспособного миокарда. Кроме того, исследование перфузии во время стресса проводится на «чистом фоне», без приема бета-адреноблокаторов, что снижает вероятность недооценки ишемии. В свою очередь, во время проведения фазы покоя возможно при-

Рисунок 1. Протоколы проведения ПКТ: стресс/покой (А) и покой/стресс (Б)



ПКТ – перфузионная компьютерная томография.

менение бета-адреноблокаторов для купирования тахикардии и снижения вероятности возникновения артефактов при оценке КА [16].

Третья фаза исследования может быть использована в обоих протоколах для оценки «отсроченного контрастирования», т. е. для обнаружения зон постинфарктного кардиосклероза. Сканирование проводится приблизительно через 5–10 мин после завершения второй фазы. Однако ценность и необходимость такого подхода в настоящее время до конца не установлены, так как достоверная оценка возможна лишь при получении изображения хорошего качества, в отличие от того же исследования с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17].

Методы получения и оценки изображений

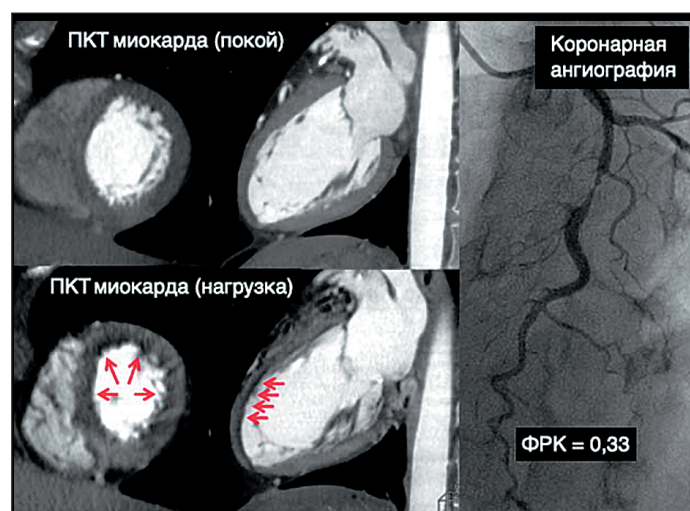
Впервые оценка перфузии миокарда с помощью КТ была выполнена еще в 80-х годах прошлого века [18–20], однако ввиду недостаточного тканевого разрешения томографов того времени данный метод не нашел клинического применения. С появлением томографов с 64-рядным детектором и более возобновился интерес к ПКТ [21–23]. В настоящее время существует два разных подхода к оценке перфузии миокарда: статическая и динамическая ПКТ.

Статическая ПКТ позволяет визуально и полуколичественно оценить изображения, охватывающие весь миокард ЛЖ, полученные во время пика прохождения через него йодсодержащего контрастного вещества (рис. 2, адаптировано по [24]).

Анализ изображений проводится так же, как при ОФЭКТ и перфузионной МРТ. Выявление дефекта перфузии миокарда при стресс-тесте, частично или полностью обратимого в покое, указывает на наличие преходящей ишемии и, наоборот, соответствующий дефект перфузии в покое указывает на наличие зоны некроза. Кроме того, для полуколичественной оценки может использоваться коэффициент трансмуральной перфузии (transmural perfusion ratio – TPR), который определяется как отношение изменения плотности одного сегмента субэндокарда к изменению плотности всего субэпикардального слоя. Данное соотношение обратно пропорционально степени стеноза в КА [25].

Динамическая ПКТ дает возможность провести более точную, количественную оценку перфузионных нарушений миокарда. Такая оценка основана на измерениях миокардиального кровотока (myocardial blood flow – MBF), его отношении к объему (myocardial blood volume – MBV) с помощью математических моделей, применимых

Рисунок 2. Статическая ПКТ миокарда и коронарная ангиография с измерением фракционного резерва кровотока



Женщина 55 лет с жалобами на боли в грудной клетке. ПКТ миокарда продемонстрировала на осевых и сагиттальных срезах обратимую нетрансмуральную ишемию передней, переднеперегородочной и переднебоковой стенок (красные стрелки). По данным КАГ в среднем сегменте передней нисходящей артерии выявлен критический стеноз, ФРК при измерении составил 0,33.

ПКТ – перфузионная компьютерная томография;
ФРК – фракционный резерв кровотока.

к кривым затухания во времени (time-attenuation curves – TACs) [26]. Сканирование начинается за 4–6 с до появления контрастного вещества в грудном отделе аорты и продолжается в течение 30 с. Анализируются изображения, полученные в систолу ЛЖ. Для исследования используют компьютерные томографы с 256-, 320-рядным детектором и двухэнергетические КТ. Однако у данного метода есть важный недостаток: относительно высокая лучевая нагрузка. Доза облучения при динамической ПКТ в разной степени зависит от многочисленных факторов, таких как индекс массы тела, сердечный выброс, ЧСС, тип используемого протокола КТ и непосредственно самого томографа. Анализ исследований показал, что лучевая нагрузка динамической ПКТ в среднем составляет 9,23 мЗв по сравнению с 5,93 мЗв для статической ПКТ [27]. Хотя в настоящее время есть сообщения, что при оптимизации протокола исследования и использовании последних технических улучшений возможно снижение лучевой нагрузки вплоть до 2,64 мЗв [12, 28]. К ограничениям метода стоит отнести необходимость продолжительной задержки дыхания, что может быть затруднено у пациентов с патологией дыхательной системы.

Сопоставление данных ПКТ миокарда с коронарной анатомией позволяет определить, соответствует ли дефект перфузии области, кровоснабжаемой исследуемым стенозом. Таким образом можно судить о его гемодинамической значимости. Кроме того, преходящие дефекты перфузии могут быть локализованы в зонах ар-

терий без гемодинамически значимого стеноза, что может свидетельствовать о дисфункции микрососудов и/или эндотелия [29].

Оценка диагностической точности ПКТ

Статическая ПКТ

А. Kurata и соавт. (2005) впервые оценили возможность выявления преходящей ишемии миокарда по данным перфузионной КТ с использованием фармакологического стресс-теста с АТФ [30]. В исследование включили 12 пациентов, сканирование проводили на компьютерном томографе с 16-рядным детектором. Несмотря на невысокое качество получаемых изображений, данный метод продемонстрировал хорошую сопоставимость результатов при сравнении с ОФЭКТ миокарда с нагрузочным тестом. Совпадение зон с дефектами перфузии миокарда по данным двух методов наблюдалось в 83 % случаев.

Р. Т. George и соавт. (2006, 2007) в экспериментальных исследованиях оценивали различия региональной перфузии миокарда у собак на фоне инфузии аденозина [31, 32]. Эти исследования показали, что ПКТ с аденозиновым стресс-тестом позволяет провести визуальную и полуколичественную оценку перфузии миокарда при первом прохождении контрастного вещества. В дальнейшем возможности данного метода были подтверждены в клинических исследованиях. R. Blankstein и соавт. (2009) опубликовали работу об успешно проведенном исследовании с использованием двухэнергетической КТ (ДЭКТ) [33]. Двухэнергетический компьютерный томограф оснащен двумя источниками рентгеновского излучения и двумя детекторами, что улучшает временное разрешение. Такая конфигурация позволила обследовать пациентов с более высокой ЧСС. В исследование включали пациентов, которым предварительно проводились ОФЭКТ и КАГ. ПКТ с аденозиновым стресс-тестом позволила выявить дефекты перфузии миокарда с сопоставимой диагностической точностью ОФЭКТ. Позднее те же авторы [34] сообщили, что все параметры диагностической точности КТА КА в обнаружении гемодинамически значимых стенозов (за референтное значение были взяты стенозы $\geq 50\%$ по данным КАГ) увеличились после анализа ПКТ.

Р. Т. George и соавт. (2009) опубликовали работу, в которой оценивались анатомия КА и перфузия миокарда на фоне стресс-теста с аденозином на томографах с 64- и 256-рядным детектором [25]. В качестве референтных методик также выступили КАГ и ОФЭКТ. Пациентам с выявленными преходящими дефектами перфузии миокарда по данным ОФЭКТ были выполнены ПКТ с аденозиновым стресс-тестом и КТА КА на томографах с 64- или 256-рядным детектором, ряду больных впоследствии была проведена КАГ. Особенностью данного исследования являлась полуколичественная оцен-

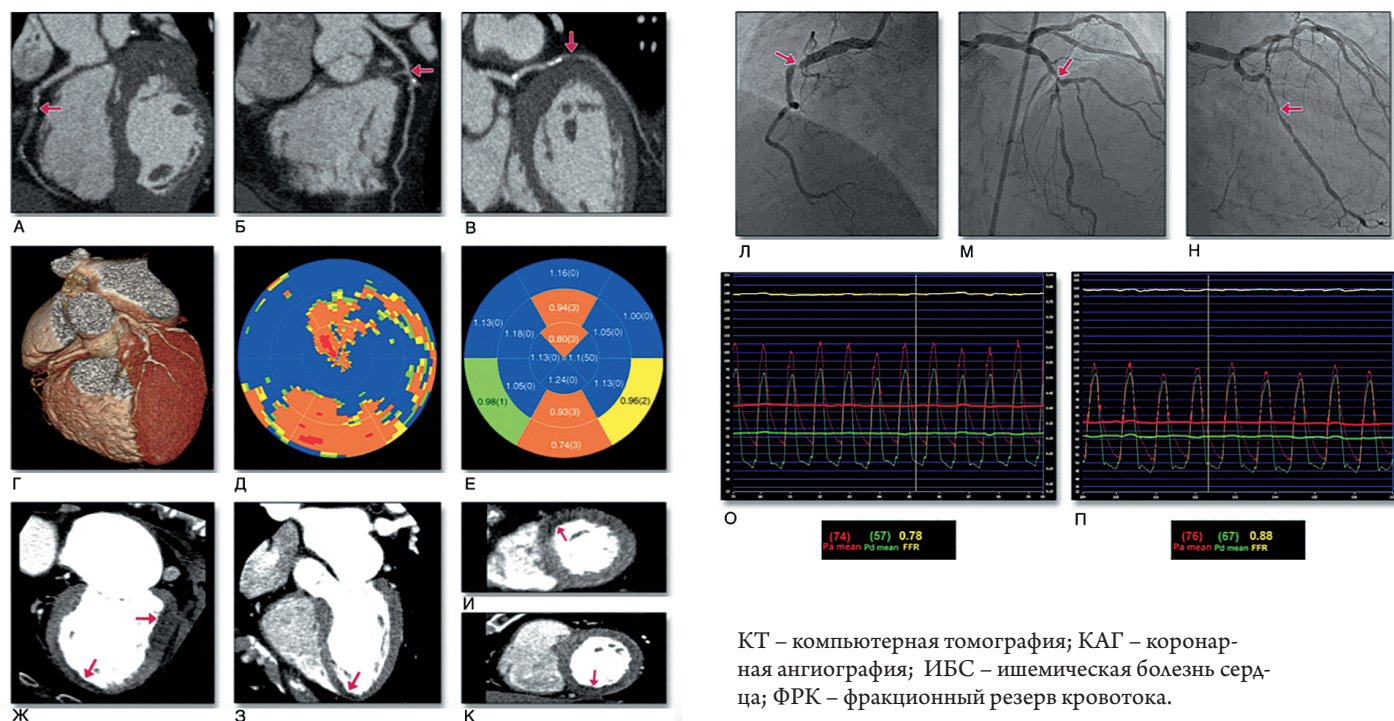
ка перфузии с помощью коэффициента трансмуральной перфузии. Комбинированный анализ (включая оба типа компьютерных томографов) показал, что чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, полученных при комбинации КТА КА и ПКТ для обнаружения стенозов, вызывающих нарушение перфузии, в сравнении с комбинацией КАГ и ОФЭКТ в качестве референтных методик составили 86, 92, 92 и 85% при проведении анализа по пациентам, и 79, 91, 75 и 92% при анализе по артериям/ зонам кровоснабжения соответственно. Подобные результаты получили R. C. Cury и соавт. (2011), используя дипиридамола в качестве стресс-агента и коэффициент трансмуральной перфузии для полуколичественной оценки перфузии [35].

С появлением томографов с широким детектором (16 см) появилась возможность проводить исследование всей области сердца без движения стола при первом прохождении контрастного вещества. Впервые о возможностях томографа с 320-рядным детектором в оценке пер-

фузии миокарда сообщили B. S. Ко и соавт. (2012), используя фракционный резерв кровотока (ФРК) в качестве референтной методики [24]. ПКТ достоверно выявила 76% участков ишемии и 84% участков без ишемии. В случаях, когда результаты КТА КА и ПКТ были сопоставимы (стеноз $\geq 50\%$ и дефект перфузии или отсутствие дефекта перфузии и стеноз $\leq 50\%$), специфичность метода составила 98% в выявлении ишемии. Позднее те же авторы [36] оценили возможности комбинации КТА КА и ПКТ в диагностике у пациентов с подозрением на ИБС, также сравнивая результаты с ФРК. Перфузия миокарда оценивалась как визуально, так и с помощью коэффициента трансмуральной перфузии. Комбинация КТА КА и ПКТ позволила выявить гемодинамически значимые стенозы с точностью до 90%, а визуальная оценка перфузии обеспечила более выраженное преимущество в выявлении ФРК-значимых стенозов по сравнению с коэффициентом трансмуральной перфузии (рис. 3, адаптировано по [36]).

Цель исследования R. T. George и соавт. (2012) состояла в определении возможности томографа с 320-рядным

Рисунок 3. КТ-ангиография со статической перфузионной КТ миокарда и коронарная ангиография с измерением фракционного резерва кровотока, выполненные 69-летней женщине с подозрением на ИБС



КТ – компьютерная томография; КАГ – коронарная ангиография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФРК – фракционный резерв кровотока.

КТ-ангиография коронарных артерий выявила тяжелое стенотическое поражение (стрелки) передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА) и хроническую окклюзию (стрелка) правой коронарной артерии (ПКА) (А–Г). На полярной диаграмме определяется умеренная ишемия (оранжевая зона) в задней стенке базального сегмента, передней и задней стенках среднего сегмента, передней стенке верхушечного сегмента и нормальная перфузия (синяя зона) в остальных стенках левого желудочка (Д). Трансмуральный коэффициент перфузии в зонах кровоснабжения ПНА, ПКА и ОА составил 0,82, 0,75 и 1,01 соответственно (Е). При визуальной оценке выявлены дефекты перфузии передней стенки среднего и верхушечного сегментов, которые указывали на ишемию в зоне кровоснабжения ПНА, а также дефекты в нижней стенке базального и среднего сегментов, распространяющиеся на нижнебоковую стенку базального сегмента, что указывало на ишемию в зоне кровоснабжения ПКА (Ж–К), дефекты перфузии указаны стрелками). КАГ подтвердила хроническую окклюзию (стрелка) ПКА, наличие стенозов (стрелки) в ПНА и ОА (Л–Н соответственно). Задняя нисходящая артерия и заднебоковые ветви заполняются ретроградно от ПНА и ОА соответственно. Значение ФРК составило 0,78 в ПНА, 0,88 в ОА (О, П).

детектором в выявлении дефектов перфузии миокарда с использованием ОФЭКТ в качестве сравнительной методики [37]. ПКТ с аденозиновым стресс-тестом была более точным предиктором ишемии миокарда, чем КТА КА, а их комбинация позволяла достоверно выявить гемодинамически значимые стенозы. Аналогичные результаты при оценке перфузии миокарда на томографе с 320-рядным детектором получили A. Nasis и соавт. (2013) [38].

Проведенные исследования послужили предпосылкой к многоцентровому международному исследованию CORE 320 (n=381) [39]. Дизайн исследования предполагал проведение КТА КА, ПКТ с аденозиновым стресс-тестом. ОФЭКТ и КАГ служили референтными методиками. Протокол КТА КА и ПКТ использовался по аналогии с ранее опубликованными работами, перфузия миокарда оценивалась визуально и полуколичественными методами. Гемодинамически значимый стеноз определялся как наличие $\geq 50\%$ стеноза в КА по данным количественной оценки КАГ с соответствующим дефектом перфузии по данным ОФЭКТ [40]. При проведении анализа по пациентам чувствительность КТА в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 93%, специфичность – 54%, прогностическая ценность положительного результата – 55%, прогностическая ценность отрицательного результата – 93%. При комбинации методов КТА/ПКТ чувствительность составила 78%, специфичность – 73%, прогностическая ценность положительного результата – 64%, прогностическая ценность отрицательного результата – 85%. При анализе по артериям отмечалась та же тенденция: после комбинации методов чувствительность снизилась с 83 до 70%, однако специфичность увеличилась с 58 до 86%. Результаты были сопоставимы у пациентов с известной ИБС и без нее. Таким образом, исследование подтвердило, что использование КТА КА в комбинации с ПКТ осуществимо в клинической практике и имеет более высокую диагностическую ценность: специфичность и общая точность были выше, чем при использовании только КТА.

В другом рандомизированном многоцентровом исследовании ПКТ (n=110), выполненном R. C. Cury и соавт. (2015) [41] на 6 различных типах компьютерных томографов с использованием регаденозона в качестве стресс-агента, продемонстрирована высокая диагностическая точность ПКТ в сочетании с КТА в выявлении ишемии миокарда по сравнению с ОФЭКТ. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от очередности проведения исследований ПКТ и ОФЭКТ. Визуализация с помощью ПКТ повышала диагностическую точность КТА КА с 69 до 85% в основном за счет снижения частоты ложноположительных результатов КТА КА.

В мета-анализе (2016) [42], включающем 1188 пациентов в 19 исследованиях, показано, что результа-

ты, полученные при статической ПКТ, хорошо коррелируют с результатами ОФЭКТ и перфузионной МРТ со стресс-тестом в выявлении ишемии миокарда с чувствительностью и специфичностью 85 и 81% соответственно. При сравнении КТА и ее комбинации с ПКТ с использованием в качестве эталонных методов КАГ с ОФЭКТ или ФРК специфичность увеличилась с 62 до 84% без значительного снижения чувствительности. Аналогичные результаты были получены в мета-анализе R. A. Takx и соавт. (2015) [43]. Авторы сообщили, что эффективность оценки визуализации перфузии со стресс-тестом методом КТ была сопоставима с эффективностью позитронно-эмиссионной томографии и МРТ, и существенно выше, чем при ОФЭКТ и эхокардиографии, при использовании КАГ с ФРК в качестве эталонного метода.

В исследовании G. Pontone и соавт. (2019) [44] сравнивалась комбинация методов КТА/КТ ФРК с КТА/ПКТ в оценке гемодинамической значимости стенозов у больных с клинической картиной стенокардии; при этом авторы использовали КАГ с измерением ФРК в качестве эталонного метода. В результате КТ ФРК и ПКТ улучшали диагностическую точность КТА в одинаковой степени.

Для обнаружения дефектов перфузии миокарда исследовались двухэнергетические компьютерные томографы. Первоначальные исследования B. Ruzsics и соавт. (2009) [45] показали, что оценка перфузии миокарда с использованием ДЭКТ обладает высокой диагностической точностью в обнаружении дефекта перфузии в покое при сопоставлении результатов с ОФЭКТ. S. M. Ko и соавт. (2011) [46] у 45 пациентов оценили точность перфузионной ДЭКТ в выявлении преходящей ишемии миокарда. Чувствительность и специфичность составили 89 и 78% соответственно при сравнении с перфузионной МРТ в качестве референтного метода. Позднее те же авторы [47] сообщили об увеличении диагностической точности в обнаружении гемодинамически значимых стенозов комбинации перфузионной ДЭКТ и КТА КА по сравнению с использованием только КТА у пациентов с подтвержденной ИБС. По данным C. N. De Sessa и соавт. (2014) [48], у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений значительно увеличивалась специфичность (от 33 до 67%) в обнаружении гемодинамически значимых стенозов в случае, если КТА КА дополняла перфузионная ДЭКТ. В других исследованиях [49, 50] обнаружена сопоставимая точность в обнаружении гемодинамически значимых стенозов при сравнении с КАГ и перфузионной МРТ. В исследовании S. M. Ko и соавт. (2017) [51] также оценили эффективность в диагностике гемодинамически значимых стенозов комбинации КТА КА и перфузионной ДЭКТ и подтвердили высокую точность метода.

Динамическая ПКТ миокарда

Первые экспериментальные работы, посвященные применению динамической КТ для оценки перфузии миокарда, показали перспективность данной методики, что впоследствии подтвердилось в клинических исследованиях. А. Н. Mahnken и соавт. (2010) [52] продемонстрировали способность динамической ПКТ миокарда обнаруживать дефекты перфузии у животных при гемодинамически значимых стенозах. Используя ДЭКТ, G. Bastarrika и соавт. (2010) [53] сравнили динамическую ПКТ с перфузионной МРТ у 10 пациентов. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составили 86, 98, 94 и 96% соответственно. К.-Т. Но и соавт. (2010) [54] сообщили, что динамическая ПКТ на фоне стресс-теста и в покое позволяет обнаружить дефект перфузии миокарда с хорошей диагностической точностью при сопоставлении с результатами ОФЭКТ. В многоцентровом исследовании F. G. Meinel и соавт. (2014) [55] проанализировали перфузию миокарда по всему объему ЛЖ у 146 пациентов, указав, что глобальная оценка перфузии миокарда имеет высокую диагностическую значимость при оценке многососудистого поражения КА. Схожие результаты получены J. L. Wichmann и соавт. (2016) [56]. В исследовании использовали полуавтоматическое программное обеспечение для оценки глобальной перфузии миокарда на фоне стресс-теста в сравнении с визуальной оценкой. Авторы сообщили о 100% чувствительности, специфичности и прогностической ценности отрицательного результата в выявлении трехсосудистого поражения КА с соответствующим дефектом перфузии. M. Lubbers и соавт. (2018) [57] в многоцентровом рандомизированном исследовании оценили эффективность и безопасность динамической ПКТ по сравнению с нагрузочным ЭКГ-тестом. Динамическая ПКТ оказалась эффективной альтернативой нагрузочному тесту: через 6 мес первичная конечная точка – частота выполнения КАГ без последующей реваскуляризации – была ниже в группе ПКТ, чем в группе нагрузочного стресс-теста. В недавно опубликованном исследовании Y. Li и соавт. (2019) [58] сравнивали динамическую ПКТ с основным на машинном обучении измерением КТ ФРК в выявлении гемодинамически значимых стенозов у больных со стабильной стенокардией. В качестве эталонного метода использовалась КАГ с измерением ФРК. Динамическая ПКТ миокарда с высокой точностью позволяла выявить гемодинамически значимые стенозы, а анализ миокардиального кровотока оказался более точен в выявлении ишемии, чем КТ ФРК: специфичность и диагностическая точность составили 93 и 68, 94 и 78% соответственно.

Обсуждение

Таким образом, при обнаружении атеросклеротического поражения КА методом КТА существуют различные варианты дальнейшего обследования больного и оценки гемодинамической значимости выявленных стенозов. Один из возможных вариантов – оценка перфузии миокарда с помощью КТ. Очевидным преимуществом такого подхода является возможность одномоментной оценки степени стенозов и их функциональной значимости, т. е. достоверная диагностика ИБС и определение показаний к инвазивному вмешательству. Растущее число клинических исследований демонстрирует высокую точность метода. Однако, несмотря на положительные результаты исследований, существуют ряд диагностических ограничений метода и необходимость его усовершенствования. Статическая ПКТ выявляет дефекты перфузии миокарда на основании различия контрастирования зон с ишемией и без ишемии. Так, при многососудистом поражении миокарда и снижении его глобальной сократимости может произойти недооценка гипоперфузии. Динамическая ПКТ, в свою очередь, за счет возможности количественной оценки перфузии миокарда позволяет глобально оценивать перфузию и выявлять микрососудистую дисфункцию. В настоящее время данная методика имеет существенные ограничения для широкого клинического применения из-за высокой лучевой нагрузки, хотя имеющиеся технические улучшения и различные варианты оптимизации протокола в перспективе могут решить эту проблему.

К недостаткам проведенных исследований следует отнести широкий спектр исследуемых групп больных и отсутствие стандартизации метода вследствие применения различных типов компьютерных томографов, протоколов исследования, алгоритмов анализа и параметров обработки изображений. Кроме того, ни одно крупное многоцентровое исследование не продемонстрировало положительное влияние использования ПКТ на течение и исход заболевания, а также экономическую выгоду применения этой методики по сравнению с другими функциональными тестами.

Следует также отметить, что явным ограничением возможности широкого применения такого подхода является недостаточное оснащение медицинских учреждений современными компьютерными томографами. Кроме того, использование большинства применяемых в мире агонистов аденозина в Российской Федерации невозможно ввиду отсутствия их регистрации. Дальнейшее изучение этой методики, использование других стрессовых агентов для проведения ПКТ могло бы способствовать ее более широкому применению.

Заключение

Проведенные клинические исследования показали, что комбинация КТ-ангиографии коронарных артерий с перфузионной КТ миокарда в рамках одного метода позволяет проводить морфологическую и функциональную оценку состояния коронарных артерий с высокой точностью. В частности, перфузионная КТ достоверно увеличивает специфичность и прогностическую ценность положительного результата КТ-ангиографии. Такой подход обладает широкими диагностическими возможностями: от выявления микрососудистой дисфункции до многососудистого поражения коронарного русла. Особенно актуальной комбинация методов представляется для принятия решения о необходимости проведения реваскуляризации. Динамическая ПКТ дает более точную, количественную оценку перфузии миокарда в сравнении со ста-

тической ПКТ, однако имеет более высокую лучевую нагрузку, ограничивающую ее применение. В перспективе акцент должен быть сделан на дальнейшие технические улучшения компьютерных томографов, обновление программного обеспечения для обработки изображений, оптимизации протоколов проведения исследования для повышения диагностической точности и снижения лучевой нагрузки перфузионной КТ. Также существует необходимость в проведении масштабных проспективных исследований для изучения влияния использования перфузионной КТ на клинические исходы по сравнению со стандартным обследованием.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Coronary Angiography Using 64-Slice Spiral Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):552–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.056
- Vanhoenacker PK, Heijenbroek-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W et al. Diagnostic Performance of Multidetector CT Angiography for Assessment of Coronary Artery Disease: Meta-analysis. *Radiology*. 2007;244(2):419–28. DOI: 10.1148/radiol.2442061218
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(22):2324–36. DOI: 10.1056/NEJMoa0806576
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1724–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031
- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *The American Journal of Cardiology*. 1974;33(1):87–94. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90743-7
- Adedji J, Toth GG, De Bruyne B. Invasive Measures of Myocardial Perfusion and Ischemia. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;57(6):555–65. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.03.002
- Salerno M, Beller GA. Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):412–24. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.854893
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(4):415–37. DOI: 10.1093/ejehocardi/jen175
- Botvinick EH. Current Methods of Pharmacologic Stress Testing and the Potential Advantages of New Agents. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2009;37(1):14–25. DOI: 10.2967/jnmt.108.057802
- Seitun S, Castiglione Morelli M, Budaj I, Boccalini S, Galletto Pregliasco A, Valbusa A et al. Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging: A New Topic in Cardiology. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016;69(2):188–200. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.018
- De Cecco CN, Varga-Szemes A, Meinel FG, Renker M, Schoepf UJ. Beyond Stenosis Detection: computed tomography approaches for determining the functional relevance of coronary artery disease. *Radiologic Clinics of North America*. 2015;53(2):317–34. DOI: 10.1016/j.rcl.2014.11.009
- Seitun S, De Lorenzi C, Cademartiri F, Buscaglia A, Travaglio N, Balbi M et al. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *BioMed Research International*. 2018;2018:7295460. DOI: 10.1155/2018/7295460
- Soboleva G.N., Gaman S.A., Ternovoy S.K., Shariya M.A., Karpova I.E., Karpov Yu.A. Disturbance of myocardial perfusion in non-obstructive coronary arteries by volume computed tomography combined with adenosine triphosphate pharmacological test. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(3):273–8. [Russian: Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., Шария М.А., Карпова И.Е., Карпов Ю.А. Нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2018;8(3):273–8]
- Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Yu.A. Adenosine triphosphate stress ^{99m}Tc-MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(2):91–6. [Russian: Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2013;53(2):91–6. PMID: 23548397]
- Cademartiri F, Seitun S, Clemente A, La Grutta L, Toia P, Runza G et al. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by computed tomography. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7(2):129–50. DOI: 10.21037/cdt.2017.03.22
- Techasith T, Cury RC. Stress Myocardial CT Perfusion: an update and future perspective. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(8):905–16. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.04.017
- Wong DTL, Ko BS, Cameron JD, Leong DP, Leung MCH, Malaipan Y et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Combined Assessment Using Adenosine Stress Computed Tomography Perfusion + Computed Tomography Angiography With Transluminar Attenuation Gradient + Computed Tomography Angiography Against Invasive Fractional Flow Reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(18):1904–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.557

18. Rumberger JA, Feiring AJ, Lipton MJ, Higgins CB, Ell SR, Marcus ML. Use of ultrafast computed tomography to quantitate regional myocardial perfusion: A preliminary report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;9(1):59–69. DOI: 10.1016/S0735-1097(87)80083-9
19. Bell MR, Lerman LO, Rumberger JA. Validation of minimally invasive measurement of myocardial perfusion using electron beam computed tomography and application in human volunteers. *Heart*. 1999;81(6):628–35. DOI: 10.1136/hrt.81.6.628
20. Rumberger JA, Bell MR. Measurement of Myocardial Perfusion and Cardiac Output Using Intravenous Injection Methods by Ultrafast (Cine) Computed Tomography. *Investigative Radiology*. 1992;27(Suppl 2):S40–6. DOI: 10.1097/00004424-199212002-00008
21. Rossi A, Merkus D, Klotz E, Mollet N, de Feyter PJ, Krestin GP. Stress Myocardial Perfusion: Imaging with Multidetector CT. *Radiology*. 2014;270(1):25–46. DOI: 10.1148/radiol.13112739
22. Zhivoglyadov D.I., Sharia M.A. Radiological examination in the evaluation of myocardial perfusion. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2014;4(4):59–66. [Russian: Живогляднов Д.И., Шария М.А. Лучевые методы оценки перфузии миокарда. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2014;4(4):59–66]
23. Veselova T.N., Ternovoi S.K. Informative value of multislice spiral computed tomography in identifying myocardial perfusion defect in patients with acute myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2013;85(4):16–21. [Russian: Веселова Т.Н., Терновой С.К. Информативность мультиспиральной компьютерной томографии в определении дефекта перфузии миокарда у больных острым инфарктом миокарда. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):16–21]
24. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, Leung M, Antonis PR, Nasir A et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *European Heart Journal*. 2012;33(1):67–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr268
25. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang H-J, Bluemke DA et al. Adenosine Stress 64- and 256-Row Detector Computed Tomography Angiography and Perfusion Imaging: A Pilot Study Evaluating the Transmural Extent of Perfusion Abnormalities to Predict Atherosclerosis Causing Myocardial Ischemia. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):174–82. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813766
26. Caruso D, Eid M, Schoepf UJ, Jin KN, Varga-Szemes A, Tesche C et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging. *European Journal of Radiology*. 2016;85(10):1893–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.07.017
27. Danad I, Szymonifka J, Schulman-Marcus J, Min JK. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(8):836–44. DOI: 10.1093/ehjci/jew044
28. Hubbard L, Ziemer B, Lipinski J, Sadeghi B, Javan H, Groves EM et al. Functional Assessment of Coronary Artery Disease Using Whole-Heart Dynamic Computed Tomographic Perfusion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12):e005325. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005325
29. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;57(5):409–22. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.12.002
30. Kurata A, Mochizuki T, Koyama Y, Haraikawa T, Suzuki J, Shigematsu Y et al. Myocardial Perfusion Imaging Using Adenosine Triphosphate Stress Multi-Slice Spiral Computed Tomography. *Circulation Journal*. 2005;69(5):550–7. DOI: 10.1253/circj.69.550
31. George RT, Silva C, Cordeiro MAS, DiPaula A, Thompson DR, McCarthy WF et al. Multidetector Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging During Adenosine Stress. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):153–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.014
32. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, Kitagawa K, Bluemke DA, Lima JAC et al. Quantification of Myocardial Perfusion Using Dynamic 64-Detector Computed Tomography. *Investigative Radiology*. 2007;42(12):815–22. DOI: 10.1097/RLI.0b013e318124a884
33. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A et al. Adenosine-Induced Stress Myocardial Perfusion Imaging Using Dual-Source Cardiac Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(12):1072–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.014
34. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HG, Okada DR, Rogers IS et al. Incremental Value of Adenosine-induced Stress Myocardial Perfusion Imaging with Dual-Source CT at Cardiac CT Angiography. *Radiology*. 2010;254(2):410–9. DOI: 10.1148/radiol.09091014
35. Cury RC, Magalhães TA, Paladino AT, Shiozaki AA, Perini M, Senra T et al. Dipyridamole stress and rest transmural myocardial perfusion ratio evaluation by 64 detector-row computed tomography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2011;5(6):443–8. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.10.012
36. Ko BS, Cameron JD, Leung M, Meredith IT, Leong DP, Antonis PR et al. Combined CT Coronary Angiography and Stress Myocardial Perfusion Imaging for Hemodynamically Significant Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: a comparison with fractional flow reserve. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(11):1097–111. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.09.004
37. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging With 320-Row Detector Computed Tomography Accurately Detects Myocardial Ischemia in Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):333–40. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969303
38. Nasir A, Ko BS, Leung MC, Antonis PR, Nandurkar D, Wong DT et al. Diagnostic accuracy of combined coronary angiography and adenosine stress myocardial perfusion imaging using 320-detector computed tomography: pilot study. *European Radiology*. 2013;23(7):1812–21. DOI: 10.1007/s00330-013-2788-z
39. Magalhães TA, Kishi S, George RT, Arbab-Zadeh A, Vavere AL, Cox C et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis – The CORE320 study: An integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2015;9(5):438–45. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.03.004
40. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M et al. Diagnostic Performance of Combined Noninvasive Coronary Angiography and Myocardial Perfusion Imaging Using 320-MDCT: The CT Angiography and Perfusion Methods of the CORE320 Multicenter Multinational Diagnostic Study. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(4):829–37. DOI: 10.2214/AJR.10.5689
41. Cury RC, Kitt TM, Feaheny K, Blankstein R, Ghoshhajra BB, Budoff MJ et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2015;9(2):103–112.e2. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.01.002
42. Søgaard MH, Kofoed KF, Linde JJ, George RT, Rochitte CE, Feuchtner G et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;10(6):450–7. DOI: 10.1016/j.jcct.2016.09.003
43. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi HE, Habets J, de Jong PA, Nagel E et al. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging Compared to Invasive Coronary Angiography With Fractional Flow Reserve Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(1):e002666. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002666
44. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G et al. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(8):1487–97. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.023
45. Ruzsics B, Schwarz F, Schoepf UJ, Lee YS, Bastarrika G, Chiaramida SA et al. Comparison of Dual-Energy Computed Tomography of the Heart With Single Photon Emission Computed Tomography for Assessment of Coronary Artery Stenosis and of the Myo-

- cardial Blood Supply. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(3):318–26. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.051
46. Ko SM, Choi JW, Song MG, Shin JK, Chee HK, Chung HW et al. Myocardial perfusion imaging using adenosine-induced stress dual-energy computed tomography of the heart: comparison with cardiac magnetic resonance imaging and conventional coronary angiography. *European Radiology*. 2011;21(1):26–35. DOI: 10.1007/s00330-010-1897-1
47. Ko SM, Choi JW, Hwang HK, Song MG, Shin JK, Chee HK. Diagnostic Performance of Combined Noninvasive Anatomic and Functional Assessment With Dual-Source CT and Adenosine-Induced Stress Dual-Energy CT for Detection of Significant Coronary Stenosis. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(3):512–20. DOI: 10.2214/AJR.11.7029
48. De Cecco CN, Harris BS, Schoepf UJ, Silverman JR, McWhite CB, Krazinski AW et al. Incremental Value of Pharmacological Stress Cardiac Dual-Energy CT Over Coronary CT Angiography Alone for the Assessment of Coronary Artery Disease in a High-Risk Population. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(1):W70–7. DOI: 10.2214/AJR.13.11772
49. Kim SM, Chang S-A, Shin W, Choe YH. Dual-Energy CT Perfusion During Pharmacologic Stress for the Assessment of Myocardial Perfusion Defects Using a Second-Generation Dual-Source CT: A Comparison With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2014;38(1):44–52. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182a77626
50. Ko SM, Park JH, Hwang HK, Song MG. Direct comparison of stress- and rest-dual-energy computed tomography for detection of myocardial perfusion defect. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(S1):41–53. DOI: 10.1007/s10554-014-0410-3
51. Ko SM, Song IY, Hwang HK, Shin JK. Stress Dual-Energy Computed Tomography-Myocardial Perfusion Imaging to Identify Coronary Artery Stenoses Causing Ischemia: A Direct Comparison between Invasive Coronary Angiography and Cardiac Magnetic Resonance-Myocardial Perfusion Imaging. *Cardiovascular Imaging Asia*. 2017;1(2):99–109. DOI: 10.22468/cvia.2016.00052
52. Mahnken AH, Klotz E, Pietsch H, Schmidt B, Allmendinger T, Haberland U et al. Quantitative Whole Heart Stress Perfusion CT Imaging as Noninvasive Assessment of Hemodynamics in Coronary Artery Stenosis: Preliminary Animal Experience. *Investigative Radiology*. 2010;45(6):298–305. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181dfa3cf
53. Bastarrika G, Ramos-Duran L, Rosenblum MA, Kang DK, Rowe GW, Schoepf UJ. Adenosine-Stress Dynamic Myocardial CT Perfusion Imaging: Initial Clinical Experience. *Investigative Radiology*. 2010;45(6):306–13. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181dfa2f2
54. Ho K-T, Chua K-C, Klotz E, Panknin C. Stress and Rest Dynamic Myocardial Perfusion Imaging by Evaluation of Complete Time-Attenuation Curves With Dual-Source CT. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(8):811–20. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.05.009
55. Meinel FG, Ebersberger U, Schoepf UJ, Lo GG, Choe YH, Wang Y et al. Global Quantification of Left Ventricular Myocardial Perfusion at Dynamic CT: Feasibility in a Multicenter Patient Population. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(2):W174–80. DOI: 10.2214/AJR.13.12328
56. Wichmann JL, Meinel FG, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Muscogiuri G, Cannaò PM et al. Semiautomated Global Quantification of Left Ventricular Myocardial Perfusion at Stress Dynamic CT: diagnostic accuracy for detection of territorial myocardial perfusion deficits compared to visual assessment. *Academic Radiology*. 2016;23(4):429–37. DOI: 10.1016/j.acra.2015.12.005
57. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(11):1625–36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.010
58. Li Y, Yu M, Dai X, Lu Z, Shen C, Wang Y et al. Detection of Hemodynamically Significant Coronary Stenosis: CT Myocardial Perfusion versus Machine Learning CT Fractional Flow Reserve. *Radiology*. 2019;293(2):305–14. DOI: 10.1148/radiol.2019190098

Петрова М.М.¹, Москалева П.В.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}, Насырова Р.Ф.²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Коморбидность артериальной гипертензии и головной боли напряжения

Артериальная гипертензия (АГ) и головная боль напряжения (ГБН) являются коморбидными состояниями. Статья представляет собой несистематический обзор, целью которого является изучение фенотипа «АГ+ГБН». Рассмотрены: история изучения фенотипа; ряд теорий патофизиологических причин его развития (психосоматическая, нейроанатомическая, барорефлекторная). Описаны защитный феномен «гипоалгезия, связанная с гипертензией» и механизм его изменения при хронизации АГ, а также трудности дифференциальной диагностики. Фенотип «АГ+ГБН» нуждается в дальнейшем изучении, поскольку его частота достаточно высока. Это позволит разработать персонализированный подход к профилактике и терапии приступов ГБН у пациентов с АГ, снизить риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений и избежать ятрогенных осложнений. Основным путем профилактики развития фенотипа «АГ+ГБН» является комплаентность пациента, что можно обеспечить применением комбинированных гипотензивных препаратов, соответственно, снизив число таблеток и приемов. Важно учитывать возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы (абзусная головная боль или утяжеление ГБН). С учетом этих условий, с целью профилактики осложнений при фенотипе «АГ+ГБН» возможно применять препарат Трипликсам®, являющийся тройной фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида/периндоприла, отдельные компоненты которого имеют низкий и средний риск развития головной боли.

Ключевые слова	Артериальная гипертензия; головная боль напряжения; фенотип «артериальная гипертензия+головная боль напряжения»; фиксированная комбинация; приверженность; тройная гипотензивная терапия; Трипликсам®
Для цитирования	Petrova M.M., Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. Kardiologiya. 2020;60(10):132–140. [Russian: Петрова М.М., Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Коморбидность артериальной гипертензии и головной боли напряжения. Кардиология. 2020;60(10):132–140]
Автор для переписки	Петрова Марина Михайловна. E-mail: stk99@yandex.ru

Введение

Термин «головная боль напряжения» (ГБН) применяют для описания хронической или периодической головной боли (ГБ) неочевидной причины. ГБН – это социально значимая проблема, так как появление ГБН, особенно хронической, влияет на все аспекты жизни человека: работу/школу, домашний быт и семейную жизнь. Развитие ГБН ведет к снижению работоспособности и ограничению жизнедеятельности, что наносит социально-экономический ущерб.

Частота ГБН по мнению российских авторов колеблется от 30 до 78% в различных популяциях [1–3], в среднем около 45% [4, 5]. Каждый человек хотя бы раз в жизни испытывал этот тип ГБ. По крайней мере, 10–15% популяции жалуются на ее возникновение часто, а примерно у 2–3% людей она носит хронический характер [6, 7]. ГБН – это самая распространенная форма из всех первичных ГБ. Причем у трети пациентов боли при ГБН являются хроническими [5].

К триггерам ГБН относят стресс, мышечное перенапряжение (неудобная поза, длительное статичное положение) и другие внешние факторы (депривация сна, чув-

ство голода). В течение последних десятилетий также стало очевидно, что в основе развития ГБН лежат определенные патобиохимические и нейрофизиологические механизмы. ГБН генетически детерминирована [8, 9]. Тем не менее на сегодняшний день этот вопрос остается недостаточно изученным. Таким образом, термин «ГБН» не может быть интерпретирован дословно. Мышечный спазм не выявляется электромиографически. И, фактически, болезненность и напряженность мышц шеи и скальпа являются скорее вторичным феноменом.

Так, согласно международной классификации ГБ третьего пересмотра (МКГБ-III) [10], ГБН может как сочетаться с напряжением перикраниальных мышц, так и нет. ГБН включает: редкую, частую, хроническую. ГБН имеет следующие критерии:

- А.** Как минимум 10 эпизодов (с частотой в зависимости от подвида), удовлетворяющих критериям В-Д.
- В.** Продолжительность боли от 30 минут до 7 дней.
- С.** Минимум 2 из следующих 4-х характеристик:
 - 1) двусторонняя локализация,
 - 2) сжимающий (непульсирующий) характер,
 - 3) слабая или умеренная интенсивность,

4) ГБ не усиливается от обычной физической нагрузки (например, ходьба или подъем по лестнице).

Д. Оба симптома из нижеперечисленных (для эпизодических ГБН):

- 1) отсутствие тошноты или рвоты (возможно снижение аппетита),
- 2) не более чем один симптом из двух: светобоязнь или звукобоязнь.

Е. Оба следующих критерия (для хронической ГБН):

- 1) не более чем 1 симптом из трех: светобоязнь, звукобоязнь, легкая тошнота;
- 2) отсутствие средней или тяжелой тошноты и рвоты.

Ф. Несоответствие критериям других ГБ по МКГБ-III.

Дифференциальный диагноз ГБН и головной боли при АГ

Типичная локализация боли при ГБН – это задняя поверхность головы, иногда шеи (в случае сочетания с напряжением перикраниальных мышц), область за ухом и над ухом, а также над глазами (рис. 1), но наиболее частая локализация – затылок. Важно заметить, что эта же область головы (область затылка), как правило, болит у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), что вызывает определенные трудности при дифференциальной диагностике и постановке диагноза.

Боль при АГ обычно носит пульсирующий характер, в то время как при ГБН, в большинстве случаев, – сжимающий. Однако следует помнить, что необходимо учитывать совокупность всех критериев ГБН, перечисленных выше, следовательно боль при ГБН может быть и пульсирующего характера, при соблюдении двух других критериев категории С.

Головная боль при АГ сопровождается звоном в ушах и головокружением. В то же время при ГБН может быть звукобоязнь (при отсутствии светобоязни), а при хронической ГБН – и легкая тошнота (при отсутствии свето- и звукобоязни). Эти сопутствующие состояния близки между собой в клиническом проявлении и могут неправильно интерпретироваться пациентом, в результате чего будут предъявлены некорректные жалобы, что приведет к ошибкам диагностики. Во избежание подобных ошибок необходимо подробно собрать анамнез, расспросив, что именно испытывает пациент во время эпизодов ГБ, а также рекомендовать пациенту вести дневник артериального давления (АД) и дневник ГБ. Благодаря сопоставлению дневников, можно наглядно выяснить причину возникновения ГБ и назначить соответствующую терапию.

В МКГБ-III [10] ГБ при АГ относится к «ГБ, связанной с нарушением гомеостаза». Механизмы развития ГБ при АГ до настоящего времени недостаточно изучены. Интересно обратить внимание на взаимосвязь «гипертонической» ГБ с определенным циркадным ритмом. На основании этого можно допустить наличие генетиче-

ской предрасположенности, идиосинкразии, возникающей в ответ на гомеостатическую дисфункцию, которая особенно характерна для утренних часов.

Для ГБ, связанной с АГ, определены следующие критерии [10]:

А. Любая ГБ, отвечающая критерию С.

Б. Гипертония с систолическим АД (САД) 180 мм рт. ст. и/или диастолическим АД (ДАД) 120 мм рт. ст.

С. Доказательства причинной связи, продемонстрированные одним или обоими из следующих факторов:

1. ГБ возникла в тесной временной связи с началом АГ.
2. одно или оба из следующих:
 - а) ГБ значительно усилилась параллельно с обострением АГ;
 - б) ГБ значительно уменьшилась параллельно с улучшением АГ.

Также стоит обратить внимание на такое осложнение АГ, как острая гипертоническая энцефалопатия, которая также может быть причиной вторичной ГБ. Это состояние является жизнеугрожающим и инвалидизирующим, так как ведет к развитию серьезных сердечно-сосудистых патологий. При этом АД повышается выше 180/120 мм рт. ст. и сопровождается зрительными нарушениями (мерцание, затуманивание, галлюцинации), эпилептическими припадками, психомоторным возбуждением, расстройством сознания. Для постановки диагноза необходимо два таких эпизода. Важным замечанием является то, что при наличии элементов развития энцефалопатии у ранее нормотензивных людей (ретинопатия, признаки отека мозга по данным магнитно-резонансной томографии) диагноз может быть выставлен и при АД 160/100 мм рт. ст.

Повышение САД менее 180 мм рт. ст. чаще всего никак не ощущается пациентом, и, в соответствии с МКГБ-III [10], легкая (140–159/90–99 мм рт. ст.) или умеренная (160–179/100–109 мм рт. ст.) хроническая АГ, по-видимому, не вызывает вторичную ГБ. Возможно, является предрасполагающим фактором, но не причиной. До настоящего времени этот вопрос окончательно не изучен.

Возникновение ГБ и выявление повышения АД до умеренных значений, тем не менее, связаны между собой. Однако первичной в данном случае является ГБН, в ответ на развитие которой может повышаться АД.

Итак, в клинической практике врачи терапевты и неврологи часто встречаются пациентов с фенотипом «АГ+ГБ». Схематично представить его варианты можно так, как изображено на рис. 2.

История изучения и новые взгляды на фенотип «АГ+ГБ»

Ассоциация АГ и ГБ волнует ученых уже несколько десятилетий, на данный момент накоплено много инфор-

Рисунок 1. Локализация боли при АГ (А) и ГБН (Б)

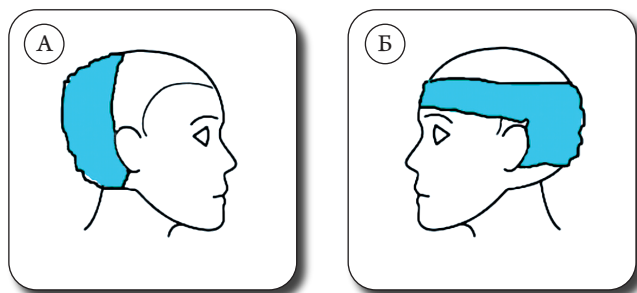
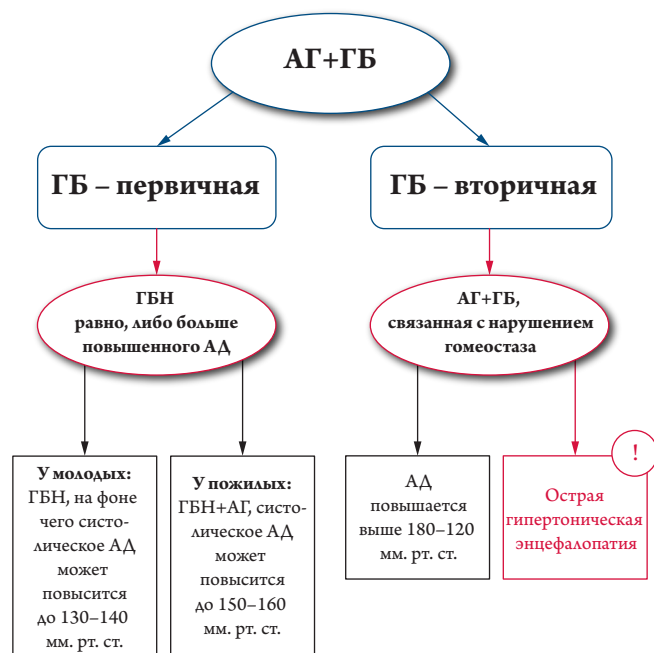


Рисунок 2. Фенотип

«Артериальная гипертензия + головная боль»



АГ – артериальная гипертензия; ГБ – головная боль;
АД – артериальное давление, ГБН – головная боль напряжения.

мации, тем не менее вопрос остается нерешенным. В течение последних двадцати лет вокруг данного фенотипа идут активные споры, предмет которых включает аспекты, начиная от самого факта существования данного фенотипа, заканчивая взаимным влиянием его структурных компонентов.

Впервые данный фенотип был описан Janeway Т.С. (1913). «Гипертоническая» ГБ была охарактеризована как пульсирующий болезненный дискомфорт в области затылка, возникающий при пробуждении и постепенно проходящий в течение 2–3 часов [11].

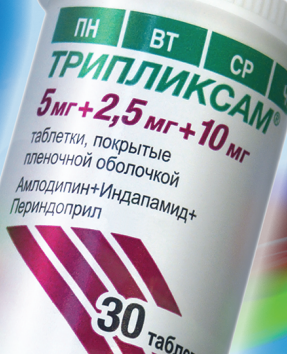
Bensor I. М. провела в начале 2000-х годов обзор исследований, посвященных развитию ГБ на фоне АГ. Автор пришла к выводу, что это скорее случайное совпадение, чем реальная ассоциация [12]. Напомним, что согласно МКГБ-III [10], только АД выше 180/120 мм рт. ст. приводит к развитию ГБ. По поводу меньших значений споры продолжаются до сих пор.

Однако врачи продолжали сталкиваться с данным фенотипом в клинической практике. При первых предпринятых попытках (1953, 1976) объяснить эту парадоксальную ассоциацию между ГБ и некритически повышенным АД ряд исследователей нашли ему психосоматическое объяснение, так как отмечали учащение жалоб на ГБ у пациентов, когда те узнают о своем диагнозе АГ [13, 14]. Это может быть интересно, так как одной из причин развития ГБН являются эмоциональное напряжение и депрессия (которые могут возникнуть после известия о наличии хронического заболевания – АГ), а эти провоцирующие факторы, в свою очередь, вести к развитию ГБ, а именно ГБН. Так, АГ и ГБН являются параллельно существующими заболеваниями. Такое сочетание чаще встречается у пожилых людей.

Поиски причин клинического проявления фенотипа «АГ+ГБ» продолжались. Gupta V.К. выделил третий компонент (помимо скорости и уровня подъема АД), играющий роль в развитии ГБ при АГ, – внутриглазное давление. По его мнению, нейроанатомически боль в голове и шее в первую очередь связана с раздражением корнеосклеральных чувствительных к давлению нервных окончаний глазничной ветви тройничного нерва (V1). Как только глазное яблоко расширяется из-за гиперперфузии сосудистой оболочки глаза, дальнейшая пульсирующая (артериальная) глазная перфузия с каждым ударом сердца усугубляет механическую деформацию растянутых волокон V1 и вызывает болезненную пульсацию, типичную для гипертонической ГБ [15]. Нормальная ауторегуляция перфузии возможна при поддержании уровня САД в пределах 50–150 мм рт. ст. У пациентов с хронической АГ вследствие адаптации этот диапазон смещается в сторону более высоких уровней САД [16]. То есть, если АД повышается резко, особенно у человека, ранее имевшего нормальное АД, то по этому механизму ГБ может возникнуть и при значениях менее 180 мм рт. ст., однако важно помнить об угрозе развития гипертонической энцефалопатии, диагноз которой согласно критериям, указанным выше, как раз и следует поставить уже при АД 160/100 мм рт. ст. и выше, в случае выявления застойных дисков зрительных нервов у ранее нормотензивных людей. Но этот тип ГБ встречается крайне редко относительно ГБН, и значения АД, тем не менее, должны быть повышены значительно. В итоге теория Gupta V.К. опять же объясняла механизм развития ГБ при высоких значениях АД (ГБ, связанная с нарушением гомеостаза).

Кроме того, ранее было выдвинуто первое патофизиологическое объяснение, почему при умеренных значениях АД не возникает ГБ. Ghione S. предположил, что обратная взаимосвязь между САД и риском последующего развития ГБ может быть обусловлена явлением «гипалгезии, связанной с гипертонией». Система ба-

3 ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ



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



рорефлекса может модулировать ноцицепцию, вероятно, с участием как эндорфинергических, так и норадренергических нейронов ствола головного мозга и спинного мозга [17]. В дальнейшем теория продолжала разрабатываться, и было отмечено, что при хронизации повышения АД этот патофизиологический паттерн существенно изменяется [18], о чем будет еще сказано ниже.

Дорсальные ядра X пары черепномозговых нервов, находящиеся в нижней части ствола мозга – это ядро одиночного пути и прилегающее дорсальное ядро блуждающего нерва. Как известно, эти структуры играют ключевую роль в рефлекторной парасимпатической регуляции АД (снижение) и частоты сердечных сокращений (урежение), что происходит за счет активации первого нейрона барорефлекса, содержащегося в этих ядрах [19]. В данном контексте значение имеет то, что обратная зависимость между уровнем АД и чувствительностью к болевым раздражителям простирается в пределах диапазона нормальных и умеренных значений АД. Таким образом, АГ 1-й и 2-й степени может выступать даже в роли защитного механизма от развития ГБ. Hagen K. с соавт. опубликовали результаты первого проспективного исследования по оценке АД как фактора риска ГБ: высокое исходное АД оказалось связано со снижением риска развития ГБ 11 лет спустя. Авторы отдельно обратили внимание, что это касается именно ГБН, но не мигрени [20].

Барорефлекс направлен на поддержание уровня АД путем уравнивания работы симпатической и парасимпатической нервной системы. Предпринимались попытки найти и обратную связь: влияние боли на АД. Известно, что ноцицептин, являющийся мощным антианальгетиком, ведет к снижению возбудимости нейронов. Сердечно-сосудистые реакции на ноцицептин являются результатом различных эффектов, вызванных этим пептидом, на симпатический вазомоторный тонус и кардиальный блуждающий барорефлекс, которые отвечают, соответственно, за краткосрочное и долгосрочное регулирование АД и частоты сердечных сокращений [21]. Недавно, Tsai C. Y. с соавт. в исследовании на мышах пришли к интересному выводу. В ходе эксперимента было показано, что при интратекальном введении ноцицептина происходило снижение АД в связи с угнетением симпатического влияния и зеркальной активации парасимпатического через комплекс барорефлекса. Так, влияние оказывалось и на первое звено барорефлекса (преганглионарные симпатические нейроны) и на болевые рецепторы в задних рогах, однако связи между болевым восприятием и уровнем АД найдено не было [22]. Таким образом, этот патогенетический вопрос до сих пор остается нерешенным.

Посмотрев на проблему с другой стороны, ученые приняли во внимание возможную коморбидность двух патологий: АГ и ГБН. Это помогло объяснить ранее противоречивые результаты: стали появляться исследования, демонстрирующие первичный характер ГБ. Pietrini U. с соавт. провели исследование уровня АД у 1486 пациентов с различными типами ГБ и показали, что распространенность АГ среди испытуемых была выше, чем в популяции, особенно среди пациентов с ГБН. Повышенное АД может ухудшать частоту и тяжесть приступов ГБ, как при мигрени, так и при ГБН [23], но при этом не является причиной ГБ. ГБ в данном случае первична, и чаще всего это ГБН.

Необходимо обращать внимание на выраженность и продолжительность болевого синдрома, так как эти критерии также оказались важны.

В ряде исследований было показано, что риск развития АГ прямо пропорционально ассоциирован с интенсивностью испытываемой боли: у лиц с высокоинтенсивными и сочетанными болевыми синдромами чаще регистрируется повышение АД [24–26].

Относительно длительности, о чем говорилось выше [18], de la Coba P. с соавт. недавно показали, что со временем, если боль становится хронической, защитный механизм феномена «гипоалгезия, связанная с гипертонией» начинает ослабевать [27]. Это работает и в обратном направлении: при хроническом характере повышения АД развивается гипералгезия. Процесс запускается вследствие изменения чувствительности барорецепторов и нарушения функциональной активности нисходящих антиноцицептивных систем, а также недостаточности норадренергических влияний в ноцицептивных системах [28].

Была выдвинута версия, что одним из основных факторов, влияющих на развитие данного фенотипа, является сосудистый компонент. Основными мишенями для развития ГБН являются участки твердой мозговой оболочки (основание черепа, стенки больших венозных синусов), артерии основания мозга, внечерепные артерии, которые иннервируются первой ветвью тройничного нерва. К возникновению и хронизации ГБН ведет нарушение взаимоотношения между артериальной и венозной системами кровообращения [29]: нарушение венозного оттока ведет к переполнению венозных синусов и раздражению тройничного нерва [30]. Возникающий при ГБН мышечный спазм, в свою очередь, ведет к компрессии экстракраниальных вен, усугублению венозного застоя, эндотелиальной дисфункции, повышению АД, замыкая порочный круг. Эндотелиальная дисфункция – это, вероятно, один из главных механизмов развития этих коморбидных состояний, ведущих к нарушению ре-

гуляции тонуса сосудов и изменению цереброваскулярной реактивности [31].

Трудности постановки диагноза при фенотипе «АГ+ГБН»

Во избежание путаницы, о первичной или вторичной природе ГБ, которая похожа по клиническим проявлениям на ГБН, в МКГБ-III указаны следующие правила [10]:

1. Когда новая ГБ с признаками ГБН возникает впервые в тесной временной связи с другим расстройством, которое, как известно, вызывает ГБ, новая ГБ кодируется как вторичная ГБ, приписываемая этому расстройству.

Таким образом, относительно рассматриваемого фенотипа это означает, что при развитии ГБН на фоне высоких уровней АД (более 180/110 мм рт. ст.) данная ГБ будет являться вторичной и кодироваться 10.3 (ГБ, связанная с артериальной гипертензией) по МКГБ-III [10]. Основной диагноз по МКБ-10: гипертонический криз (I10).

2. Когда ранее существовавшая ГБН становится хронической или становится тяжелее (обычно это означает двукратное и более увеличение частоты и тяжести эпизодов) в тесной временной связи с «причинным» расстройством, следует оставить как первоначальный диагноз ГБН, так и поставить второй диагноз.

Следовательно, так как повышение АД может привести к учащению эпизодов и ухудшению тяжести приступов ГБН, но не является ее причиной, как было нами описано выше, пациенту в таком случае необходимо поставить два диагноза: и ГБН, и АГ.

Этот вариант является примером коморбидности двух этих патологий как сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени.

Итак, правильная и своевременная постановка диагноза позволит избежать ятрогенных осложнений фенотипа «АГ+ГБН». При работе с такими пациентами можно выделить следующие основные клинико-терапевтические проблемы:

У пациента с АГ начинает болеть голова (по его мнению, «на фоне подъема АД», он, не измеряя АД, принимает гипотензивные препараты. При этом:

Если АД было в пределах нормальных значений, то прием гипотензивных препаратов может привести к серьезным осложнениям.

– Рекомендуем объяснять пациенту значимость измерения АД во избежание бесконтрольной гипотензивной терапии.

Если АД было повышено в пределах умеренных значений, после приема гипотензивного препарата ГБ не прекращается, так как причина ГБ не была связана с повышением АД. За этим следует повторный при-

Таблица 1. Гипотензивные препараты, ассоциированные с риском развития головной боли

Группа	Препарат	Побочное действие – ГБ
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Эналаприл	++
	Периндоприл	+
	Спираприл	++
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны)	Лозартан	++
	Эпросартан	+++
	Валсартан	++
	Ирбесартан	++
	Кандесартан	+
	Пропранолол	++
Бета-адреноблокаторы	Метопролол	++
	Бисопролол	++
	Карведилол	+
	Небиволол	++
	Нифедипин	++
Антагонисты кальция	Амлодипин	++
	Верапамил	++
	Дилтиазем	++
Диуретики	Гипотиазид	+
	Индапамид	+

«+» – очень редко; «++» – редко, «+++» – часто.

ем гипотензивного препарата, также без эффекта, так как к тому же некоторые гипотензивные препараты могут вызывать ГБ и усугублять течение первичной ГБН (табл. 1).

– Объяснить пациенту необходимость ведения дневника АД и дневника ГБ, чтобы наглядно показать целесообразность терапии первичной ГБН и избежать злоупотребления гипотензивными препаратами.

У пациента с ГБН, который не знает, что у него развивается коморбидное состояние – АГ, возникает эпизод ГБ.

Пациент бесконтрольно принимает обезболивающие препараты, самостоятельно увеличивая дозу в связи с отсутствием эффекта.

– Чтобы снизить риск развития абзусной ГБ, тяжело поддающейся терапии, пациента лучше заранее предупредить о возможных негативных последствиях.

В отсутствии гипотензивной терапии, а также с учетом того, что некоторые лекарственные средства могут приводить к повышению АД, например, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа (табл. 2), степень тяжести АГ неуклонно нарастает, что рано или поздно может привести к гипертоническому кризу и другим серьезным осложнениям.

– Пациентам с ГБН, особенно пожилого возраста, нужно рекомендовать мониторинг АД для исключения коморбидного состояния АГ.

Таблица 2. Препараты, применяемые при лечении головной боли напряжения, и их влияние на артериальное давление

Группа	Препарат	Побочное действие – влияние на уровень АД
НПВС (неселективные ингибиторы ЦОГ-2)	Ацетилсалициловая кислота	–
	Ибупрофен	При длительном применении повышение АД (частота неизвестна)
	Напроксен	–
	Диклофенак	–
	Декскетопрофен	Повышение АД
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам	Повышение АД (нечасто)
	Пироксикам	–
	Целекоксиб	Повышение АД
	Эторикоксиб	Повышение АД
Антидепрессанты	Амитриптилин	Ортостатическая гипотензия, лабильность АД
	Миртазапин	–
	Венлафаксин	Повышение АД (при длительном приеме влияние нивелируется), иногда ортостатическая гипотензия
ПЭП	Топирамат	Ортостатическая гипотензия
	Габапентин	Повышение АД
Миорелаксант	Тизанидин	Редко понижение АД

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ЦОГ – циклооксигеназа, АД – артериальное давление, ПЭП – противосудорожные препараты, «-» – не оказывает влияния.

Пути профилактики развития фенотипа «АГ+ГБН»

Фенотип «АГ+ГБН» является часто встречающейся патологией. Такие пациенты могут прийти на первичный прием как к терапевту, так и к неврологу. Случаи требуют особого внимания и настороженности со стороны специалиста, так как при отсутствии необходимого лечения ведут к тяжелым инвалидизирующим, социально и экономически значимым последствиям [1, 32]. Важным является участие и самого пациента, его приверженность терапии, соблюдение предписаний и рекомендаций врача по ведению дневников АД и ГБН. Однако этого иногда сложно добиться в случае назначения сложных схем лечения, с необходимостью приема нескольких препаратов и несколько раз в день, особенно у пациентов пожилого возраста.

Ученые давно заметили, что повышенное АД в среднем возрасте связано с повышенным риском деменции в пожилом возрасте [33, 34]. В последние годы было отмечено, что именно колебание АД связано с возникновением цереброваскулярной болезни с преимущественным поражением мелких сосудов, причем независимо от среднесуточного уровня АД [35, 36]. Это является дополни-

тельным фактором, влияющим на приверженность пациентов к ведению дневников и регулярной гипотензивной терапии.

Возможным путем профилактики осложнений при фенотипе «АГ+ГБН» является назначение комбинированных гипотензивных препаратов, чтобы снизить количество таблеток и число приемов.

Примером такого гипотензивного препарата является препарат Трипликсам® [37] – тройная фиксированная комбинация амлодипина/инадапамида/периндоприла. Каждый из компонентов дополняет действие других по контролю АД у пациентов с АГ и повышает комплаентность пациентов [38, 39]. Следует отметить (табл. 1), что входящие в состав Трипликсама® отдельные компоненты (амлодипин, индапамид и периндоприл) очень редко/редко приводят к развитию нежелательной реакции в виде ГБ.

Трипликсам® сочетает в себе фармакологические свойства каждого из его действующих веществ. Помимо этого, комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла усиливает гипотензивное действие каждого из компонентов. Эффективность и безопасность препарата Трипликсам® была продемонстрирована в ряде клинических исследований: PAINTE, PIANIST, PETRA [40–42]). Так, по результатам клинического исследования «ДОКАЗАТЕЛЬСТВО», у 790 пациентов с АГ, принимавших Трипликсам® без дополнительной терапии, ГБ наблюдалась лишь у одного пациента [43].

Заключение

Проведенный анализ исследований последних лет и многолетняя клиническая практика авторов свидетельствуют о том, что клинический фенотип «АГ+ГБН» нуждается в изучении, поскольку достаточно высока его частота у лиц среднего и пожилого возраста, а у лиц молодого возраста данная проблема не изучена. При этом нуждаются в дальнейшем изучении не только клинические, но и патофизиологические, молекулярно-генетические механизмы данного фенотипа. Это позволит разработать персонализированный подход к профилактике и терапии приступов ГБН у пациентов с АГ и снизить риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений. Важным звеном эффективности лечения является приверженность пациента к лечению, что можно обеспечить применением комбинированных гипотензивных препаратов. Важно учитывать возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы (абзусная головная боль и утяжеление имеющихся у пациента ГБН или мигрени). С учетом этих условий, с целью профилактики осложнений при фенотипе «АГ+ГБН» возможно применять препарат Трипликсам®, являющийся тройной фиксированной комбинацией амлодипина/ин-

дапамида/периндоприла, отдельные компоненты которого имеют низкий и средний риск развития головной боли.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ГБ – головная боль; ГБН – головная боль напряжения; ДАД – диастолическое артериальное давление.

МКГБ-III – международная классификация головных болей третьего пересмотра; САД – систолическое артериальное давление.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Osipova V.V. Tension headache in the practice of the therapist. Polyclinic doctor's guide. 2012;10:70–3. [Russian: Осипова В.В. Головная боль напряжения в практике терапевта. Справочник поликлинического врача. 2012;10:70–3]
- Kondratyev A.V., Shnayder N.A., Shulmin A.V., Petrova M.M. Frequency of headaches in Russia. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(5–2):15. [Russian: Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Петрова М.М. Частота встречаемости головных болей в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(5–2):15]
- Kondratyev A.V., Shnayder N.A., Shulmin A.V. Epidemiology of headaches. Modern problems of science and education. 2015;6:23. [Russian: Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. Современные проблемы науки и образования. 2015;6:23]
- Gornostaeva G.V., Varakin Yu.Ya., Rebrova O.Yu., Manvelov L.S., Prokopovich M.E. Prevalence and characteristics of headache (according to a single-stage population study). Russian Journal of Pain. 2007;2(15):10–4. [Russian: Горностаева Г.В., Варакин Ю.Я., Реброва О.Ю., Манвелов Л.С., Прокопович М.Е. Распространенность и характеристика головной боли (по данным одномоментного популяционного исследования). Российский журнал боли. 2007;2(15):10–4]
- Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Gnezdilov A.V., Sherbakova N.E., Samoylova N.V., Goncharov D.I. Prevalence of headache among patients at a specialized pain clinic. Russian Journal of Pain. 2013;1(38):25–6. [Russian: Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В., Щербак Н.Е., Самойлова Н.В., Гончаров Д.И. Распространенность головной боли среди пациентов специализированной клиники боли. Российский журнал боли. 2013;1(38):25–6]
- Steiner T.J., Paemeleire K., Jensen R., Valade D., Savi L., Lainez M.J. A. et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. (trans. from english: Azimova Yu. E., Osipova V. V.; scientific. ed. Osipova V. V., Voznesenskaya T. G., Tabeeva T. R.) – M.: 000 OGGI. RP», 2010. – 56p. Av. at: https://ehf-org.org/wp-content/uploads/2013/12/European-Principles_Final-Russian-Version_2010.pdf. [Russian: Steiner T.J., Paemeleire K., Jensen R., Valade D., Savi L., Lainez M.J. A. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. пер. с англ. Азимовой Ю. Э., Осиповой В. В.; науч. ред. Осиповой В. В., Вознесенской Т. Г., Табеевой Т. Р. – М.: 000 ОГГИ. Рекламная продукция, 2010. – 56с. Доступно на: https://ehf-org.org/wp-content/uploads/2013/12/European-Principles_Final-Russian-Version_2010.pdf. ISBN 978-5-9901141-5-9]
- Kamaev I. A., Guryanov M. S., Ivanov A. A., Mironov S. V., Egorova E. A., Grigoryeva V. N. Prevalence and structure of headache among students. RUDN Journal of Medicine. 2009; 4:515–7. [Russian: Камаев И. А., Гурьянов М. С., Иванов А. А., Миронов С. В., Егорова Е. А., Григорьева В. Н. Распространенность и структура головной боли у студентов. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009; 4:515–7]
- Kondratyev A. V., Shnayder N. A., Shulmin A. V., Lomakin A. I. Predictors of primary headache. Problems of women's health. 2016;11(1):32–44. [Russian: Кондратьев А. В., Шнайдер Н. А., Шульмин А. В., Ломакин А. И. Предикторы первичной головной боли. Проблемы женского здоровья. 2016;1(11):32–44]
- Kondratyev A. V., Shnayder N. A., Shulmin A. V., Lomakin A. I. Genetics of primary headache (literature review). Molecular Medicine. 2018;16(2):26–30. [Russian: Кондратьев А. В., Шнайдер Н. А., Шульмин А. В., Ломакин А. И. Генетика первичной головной боли. Молекулярная медицина. 2018;16(2):26–30]. DOI: 10.29296/24999490-2018-02-03
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
- Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. Archives of Internal Medicine. 1913;12(6):755–98. DOI: 10.1001/archinte.1913.00070060147012
- Benseñor IM. Hypertension and headache: a coincidence without any real association. Sao Paulo Medical Journal. 2003;121(5):183–4. DOI: 10.1590/S1516-31802003000500001
- Stewart IM. Headache and hypertension. Lancet (London, England). 1953;1(6774):1261–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(53)92410-6
- Bauer GE. Hypertension and Headache. Australian and New Zealand Journal of Medicine. 1976;6(5):492–7. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1976.tb03044.x
- Gupta VK. Systemic hypertension, headache, and ocular hemodynamics: a new hypothesis. MedGenMed: Medscape General Medicine. 2006;8(3):63. PMID: 17406187
- Immink RV, van den Born B-JH, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, van Lieshout JJ. Impaired Cerebral Autoregulation in Patients with Malignant Hypertension. Circulation. 2004;110(15):2241–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144472.08647.40
- Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. Hypertension. 1996;28(3):494–504. DOI: 10.1161/01.hyp.28.3.494
- Sacco M, Meschi M, Regolisti G, Detrenis S, Bianchi L, Bertorelli M et al. The Relationship Between Blood Pressure and Pain. The Journal of Clinical Hypertension. 2013;15(8):600–5. DOI: 10.1111/jch.12145
- Kunos G, Matrianni JA, Mosqueda-Garcia R, Varga K. Endorphinergic Neurons in the Brainstem: Role in Cardiovascular Regulation. In: Central Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation Kunos G, Ciriello J, editors -Boston, MA: Birkhäuser;1991. ISBN: 978-1-4615-9834-3. [P. 122-136. DOI: 10.1007/978-1-4615-9834-3_10]. 1991.
- Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, Holmen J, Zwart J-A, Bovim G. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2002;72(4):463–6. DOI: 10.1136/jnnp.72.4.463
- Thrasher TN. Baroreceptors and the long-term control of blood pressure: Baroreceptors and control of blood pressure. Experimental Physiology. 2004;89(4):331–5. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.027441
- Tsai C-Y, Poon Y-Y, Huang Y-H, Chan SHH. Activation of spinal nociceptin receptors induces cardiovascular depression and antinociception in an independent manner in mice. Journal of Pain Research. 2018;11:2699–708. DOI: 10.2147/JPR.S175259

23. Pietrini U, De Luca M, De Santis G. Hypertension in headache patients? A clinical study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;112(4):259–64. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00476.x
24. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of Clinical Hypertension in Patients with Chronic Pain Compared to Nonpain General Medical Patients. *The Clinical Journal of Pain*. 2005;21(2):147–53. DOI: 10.1097/00002508-200503000-00006
25. Leveille SG, Zhang Y, McMullen W, Kelly-Hayes M, Felson DT. Sex differences in musculoskeletal pain in older adults. *Pain*. 2005;116(3):332–8. DOI: 10.1016/j.pain.2005.05.002
26. Thommasen HV, Zhang W. Impact of chronic disease on quality of life in the Bella Coola Valley. *Rural and Remote Health*. 2006;6(2):528. PMID: 16749870
27. de la Caba P, Bruehl S, Garber J, Smith CA, Walker LS. Is Resolution of Chronic Pain Associated With Changes in Blood Pressure-related Hypoalgesia? *Annals of Behavioral Medicine*. 2018;52(7):552–9. DOI: 10.1093/abm/kax021
28. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2004;28(4):395–414. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.06.004
29. Kalashnikov V.I., Evtushenko S.K. Clinical and doppler comparisons in patients with tension-type headache. *International Neurological Journal*. 2016;2(80):71–9. [Russian: Калашников В.И., Евтушенко С.К. Клинико-доплерографические сопоставления у пациентов с головной болью напряжения. *Международный неврологический журнал*. 2016;2(80):71–9]
30. Vejn A. M. Pain syndromes in neurological practice. -M.: MEDpress-inform;2001. – 368 p. [Russian: Вейн А. М. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕДпресс-информ., 2001. – 368с]. ISBN 978-5-901712-08-5
31. Tokar O.O., Zhmerenetsky K.V. Primary headaches in patients with arterial hypertension, mechanisms of their occurrence, chronicity and methods of early detection. *Far Eastern medical journal*. 2018;2:30–5. [Russian: Токарь О.О., Жмеренецкий К.В. Первичные головные боли у пациентов с артериальной гипертензией, механизмы их возникновения, хронизации и методы раннего выявления. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;2:30–5]
32. Kondratev A. V., Shnayder N. A., Artyukhov I. P., Shulmin A. V., Petrova M. M., Zobova S. N. et al. Management of primary headaches in adults. -Krasnoyarsk: Znak;2019. – 208 p. [Russian: Кондратьев А. В., Шнайдер Н. А., Артюхов И. П., Шульмин А. В., Петрова М. М., Зобова С. Н. и др. Менеджмент первичных головных болей у взрослых. – Красноярск: Знак, 2019. – 208с]. ISBN 978-5-94285-178-1
33. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *The Lancet Neurology*. 2005;4(8):487–99. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70141-1
34. Eremina O. V., Petrova M. M., Shnayder N. A. Actuality of the problem of cognitive dysfunction in patients with arterial hypertension. *Siberian Medical Review*. 2006;4(41):3–10. [Russian: Еремина О. В., Петрова М. М., Шнайдер Н. А. Актуальность проблемы когнитивной дисфункции у больных артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2006;4(41):3–10]
35. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, Kario K, Nagai M, Mooijart SP et al. Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1):e013841. DOI: 10.1161/JAHA.119.013841
36. de Heus RAA, Reumers SFI, van der Have A, Tumelaire M, Tully PJ, Claassen JAH. Day-to-Day Home Blood Pressure Variability is Associated with Cerebral Small Vessel Disease Burden in a Memory Clinic Population. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;74(2):463–72. DOI: 10.3233/JAD-191134
37. Triplixam – the official instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/triplixam_13336/. [Russian: Трипликсам – официальная инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/triplixam_13336/]
38. Umetov M., Tilova L. Dynamics of indicators of central aortic pressure and quality of life in patients with arterial hypertension against the background of combined antihypertensive therapy. *The Doctor*. 2017;11:62–3. [Russian: Уметов М., Тилова Л. Динамика показателей центрального аортального давления и качества жизни больных артериальной гипертензией на фоне комбинированной гипотензивной терапии. *Врач*. 2017;11:62–3]
39. Kobalava Zh.D., Troitskaya E. A., Tolkacheva V. V. Combined Therapy of Arterial Hypertension with Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21–30. [Russian: Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачева В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
40. Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive Efficacy of Triple Combination Perindopril/Indapamide Plus Amlodipine in High-Risk Hypertensives: Results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2014;14(2):137–45. DOI: 10.1007/s40256-014-0067-2
41. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clinical Drug Investigation*. 2014;34(10):701–8. DOI: 10.1007/s40261-014-0223-0
42. Abraham G, Dezi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Advances in Therapy*. 2017;34(7):1753–63. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1
43. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Kolesnikova I. A., Markova M. A. Fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine – a rational and safe choice for blood pressure control in actual clinical setting: data of an observational program DOKAZATEL'STVO. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3805. [Russian: Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А. Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл аргинин – рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3805]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3805



*KRKA – лидер в области кардиологии!**



Роксатенз-инда

индапамид/периндоприл/розувастатин

1.25 мг/4 мг/10 мг

1.25 мг/4 мг/20 мг

2.5 мг/8 мг/10 мг

2.5 мг/8 мг/20 мг

3

ЛИДИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

ИНДАПАМИД
ПЕРИНДОПРИЛ
РОЗУВАСТАТИН

2

ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРА РИСКА

ГИПЕРТОНИЯ
ДИСЛИПИДЕМИЯ

1

ТАБЛЕТКА

УПРОЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
ДЛЯ ЛУЧШЕЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

**Первый в Европе и России
полипилл такого 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), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756812, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756838, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756820, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756846, Portugal

ОПЕРЕЖАЯ ВРЕМЯ

* Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», май 2016, г. Москва.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

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

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





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^{а, *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 тиагидопиридинами - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и 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 кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение (включая кровоизлияние в десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^б, диарея, рвота^б, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^б, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^б), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови^б), лихорадка^б, 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.

^б Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. ^в 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.

^аФатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы, ИБС – ишемическая болезнь сердца. 1. Connolly SJ, Ezekowitz JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.