

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

12'2021
Том 61

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИ ОКС В 2016-2020 ГГ.

СМЕРТНОСТЬ ОТ АГ В РЕГИОНАХ РФ
В ПЕРИОД С 2013 Г. ПО 2019 Г.

SHORT- AND LONG-TERM OUTCOMES
OF PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTIONS OF HIGH-RISK
VS. LOW-RISK LESIONS PERFORMED
AT A HOSPITAL WITHOUT AN ON-SITE
CARDIAC SURGERY UNIT

ОЦЕНКА СТРУКТУРНОГО
И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГКМП

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С УВЕЛИЧЕНИЕМ
ПРОСТРАНСТВЕННОГО И ФРОНТАЛЬНОГО
УГЛОВ QRS-T У БОЛЬНЫХ ИМ
ПЕРЕДНЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
ХСН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСТРОЙСТВА,
МОДУЛИРУЮЩЕГО СЕРДЕЧНУЮ
СОКРАТИМОСТЬ, ПО ДАННЫМ НОВОГО
НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА АНАЛИЗА
РАБОТЫ МИОКАРДА

РОЛЬ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА
В РАЗВИТИИ ФП, ВПЕРВЫЕ РАЗВИВШЕЙСЯ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ

ПАТТЕРНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХСН

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ТОПИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ
НАРУШЕНИЙ РИТМА



СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ*
ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ



ЮПЕРИО — ДОБАВЬТЕ СИЛУ НУП К БЛОКАДЕ РААС ЧЕМ РАНЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ¹⁻⁵

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. ЮПЕРИО. Валсартан-сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Фармакотерапевтическая группа:** Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Показания к применению. Хроническая сердечная недостаточность III-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** **Сердечная недостаточность.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в 2 раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ИАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека. Так как в состав препарата Юперิโอ входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперิโอ (клинически выраженное снижение АД, гипотензия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки ее можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертензивной болезнью и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперิโอ можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. **Пациенты особых категорий.** **Пациенты с нарушениями функции почек.** У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Пациенты с нарушениями функции печени.** У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Юперิโอ не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 100 мг один раз в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.** Данных по безопасности и эффективности применения препарата Юперิโอ у детей и подростков нет. **Применение у пациентов старше 65 лет.** У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. **Противопоказания.** - Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. - Одновременное применение с препаратами, содержащими аликисрен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). - Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубин цирроз и холестаз. - Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. - Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** - Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперิโอ. - При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Ожидательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ 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 Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. - Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негнойной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. - Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. - Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** **Сердечная недостаточность.** Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гиперкалиемия; часто - гипокалиемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль, нечасто - ортостатическое головокружение. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго. Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипотензия; часто - обморок, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек: очень часто - нарушение функции почек; часто - почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность). Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - повышенная утомляемость, астения. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение. **Взаимодействие.** - Одновременное применение противоположных: Противопоказано одновременное применение препарата Юперิโอ с аликисрен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов). Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. - Одновременное применение не рекомендовано: АРА. - Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперิโอ со статинами, силденафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

1. Januzzi J.L., et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821; PROVE-HF: многоцентровое проспективное открытое исследование у пациентов с СНнФВ, продолжительностью наблюдения 52 недели; n = 794. 2. Williams B. et al. Hypertension. 2017;69(3):411-420; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительностью 52 недели; n=114. 4. Dzau V, Braunwald E. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63. 5. Ambrosy A.P. et al. JACC. 2020; 76(9):1034-1048. Мультицентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНнФВ, госпитализированных по причине ОДЖН, продолжительностью 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. *Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/UPE/ALL/072/10

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

12'2021

Том 61

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А.,
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко 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)
Галивич 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. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Чазов Е. И. (Москва)
		Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.
Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.
Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.12.2021. Тираж 17 500 экз.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации
при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг.

Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка структурного и функционального состояния
сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В.,
Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. 16

Факторы, связанные с увеличением
пространственного и фронтального углов QRS-T
у больных инфарктом миокарда передней локализации

Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Меркулова И.Н., Шахнович Р.М.,
Жукова Н.С., Сухинина Т.С., Барышева Н.А., Староверов И.И. 22

Оценка эффективности терапии хронической сердечной
недостаточности с использованием устройства,
модулирующего сердечную сократимость, по данным нового
неинвазивного метода анализа работы миокарда

Добровольская С.В., Саидова М.А.,
Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Терещенко С.Н. 31

Роль поражения коронарного русла в развитии
фибрилляции предсердий, впервые развившейся
после операции коронарного шунтирования

Мингалимова А.Р., Драпкина О.М., Сагиров М.А.,
Мазанов М.Х., Аргир И.А., Харитоновна Н.И. 41

Частота применения и профиль липидснижающей терапии у лиц с дислипидемиями и кардиометаболическими заболеваниями в городской российской популяции старше 55 лет Малютина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Симонова Г.И., Губачек Я.А., Бобак М., <u>Никитин Ю.П.</u> , Рябиков А.Н.	49
--	----

Смертность от артериальной гипертензии в регионах Российской Федерации в период с 2013 г. по 2019 г. Самородская И.В., Семенов В.Ю.	59
---	----

Short- and long-term outcomes of percutaneous coronary interventions of high-risk vs. low-risk lesions performed at a hospital without an on-site cardiac surgery unit Bedrettin Boyraz, Burcu Aggul, Emre Erturk, Ersin Ibisoglu, Burhan Aslan.	66
---	----

ОБЗОРЫ

Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и малыми кровотечениями в условиях терапии прямыми пероральными антикоагулянтами Беленков Ю.Н., Попова Л.В., Ильгисонис И.С.	72
---	----

Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки Виллевальде С.В., Соловьева А.Е.	82
--	----

Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности: обзор литературы Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Гарганеева А.А.	94
--	----

История развития топической диагностики желудочковых нарушений ритма Таймасова И.А., Яшков М.В., Дедух Е.В., Артюхина Е.А., Ревивили А.Ш.	108
--	-----

Алекян Б. Г.¹, Бойцов С. А.^{2,3}, Маношкина Е. М.⁴, Ганюков В. И.⁵¹ ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ, Москва, Россия² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия⁴ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ, Москва, Россия⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016–2020 гг.

Цель	Анализ числа случаев основных вариантов острого коронарного синдрома (ОКС) [инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST), острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ОКСбпST)] и результатов реваскуляризации миокарда при ОКС в рамках мониторинга Минздрава России* позволяет, с одной стороны, осуществлять контроль за заболеваемостью и смертностью пациентов с социально значимой патологией, с другой, контролировать эффективность лечебных мероприятий, выявлять и исправлять их недостатки. Проведен анализ динамики показателей реваскуляризации миокарда больных ОКС в Российской Федерации за 2020 год и сопоставление их с показателями 2016–2019 гг. на основании данных мониторинга Минздрава России.
Материал и методы	Анализировались и сопоставлялись ежегодные абсолютные, относительные и расчетные показатели реваскуляризации при ОКС, основанные на данных мониторинга Минздрава России в промежутки времени 2016–2020 гг.
Результаты	В 2020 году в Российской Федерации зарегистрировано минимальное за последние 5 лет количество госпитализаций больных с диагнозом ОКС (403931) с небывалым соотношением 1/1,8 для ИМпST/ОКСбпST соответственно. В России в 2020 году продолжился рост доли первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) у больных с ИМпST, которая составила 44% и достигла наибольшего значения за период 2016–2020 гг. В то же время в структуре стратегий реперфузии тромболитическая терапия (ТАТ) в эти годы продолжает занимать существенное место (24,0–27,3% всех случаев ИМпST). Общая летальность госпитализированных больных с ИМпST в нашей стране устойчиво держится на уровне 13,1–14,6%. В 2020 году по качественным показателям лечения ИМпST не было выявлено значимых отличий от предшествующего (2016–2019 гг.) периода. Зафиксирован ежегодный относительный рост количества ЧКВ при ОКСбпST (с 16% – в 2016 году до 30% – в 2020 году и в группе ОКСбпST высокого риска – с 30% до 46%). Отмечается значимый рост летальности в 2020 году при ОКСбпST в целом (до 4,1%), а также в отдельных подгруппах (при ОКСбпST высокого риска – до 4,5%, после ЧКВ при ОКСбпST – до 1,8%, после ЧКВ при ОКСбпST высокого риска – до 2,8%), тогда как средние значения летальности в перечисленных подгруппах больных в 2016–2019 годах составляли 2,75%, 3,45%, 1,5% и 2,3% соответственно.
Заключение	Анализ показателей реваскуляризации миокарда у больных с ОКС по мониторингу Минздрава России в 2016–2020 гг. показывает ряд положительных тенденций: увеличивается общий объем процедур реваскуляризаций, сокращается время от начала заболевания до эндоваскулярного лечения, возрастает доступность стентирования при тяжелых формах ОКС, уровень летальности в основном носит стабильный характер. С другой стороны, по ряду целевых количественных и качественных показателей медицинской помощи при ОКС Российская Федерация значимо отстает от европейских стран: по доступности пЧКВ, времени «симптом–баллон», общей летальности всех госпитализированных больных с ИМпST, реваскуляризации при ОКСбпST. Несмотря на постепенное улучшение относительных количественных показателей реваскуляризаций миокарда при ОКС, в 2020 году отмечена отрицательная динамика в абсолютном числе случаев реваскуляризаций миокарда при различных формах ОКС: имеет место заметное возрастание летальности при ОКСбпST, в том числе и у больных подвергнутых ЧКВ. Не вызывает сомнения, что отрицательные результаты реваскуляризации миокарда в стране в 2020 году обусловлены влиянием пандемии COVID-19.
Ключевые слова	COVID-19; острый коронарный синдром; реперфузия миокарда; чрескожное коронарное вмешательство; инициатива Stent Save a Life; Российская Федерация

* – мониторинг мероприятий по снижению смертности от ишемической болезни сердца (письма Минздрава России от 13.03.2015 №17–6/10/1–177 и от 24.07.2015 №17–9/10/2–4128), в рамках которого сбор данных осуществляется ежемесячно, на портале ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России – Автоматизированная система мониторинга медицинской статистики, расположенная по адресу <http://asmms.mednet.ru>.

Для цитирования

Alekyan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., Ganyukov V.I. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. *Kardiologiia*. 2021;61(12):4–15. [Russian: Арлекин Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4–15]

Автор для переписки

Ганюков Владимир Иванович. E-mail: ganyukov@mail.ru

Введение

В 2018 году в Российской Федерации стартовал Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», одними из целевых показателей которого являются снижение смертности от инфаркта миокарда (до 30,6 на 100 тыс. населения к 2024 году) и увеличение количества рентген-эндоваскулярных вмешательств в лечебных целях (до 332,3 тыс. к 2024 году) [1].

Острый коронарный синдром (ОКС) является наиболее грозным проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) и включает в себя две основные ее формы: ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (в большинстве случаев заканчивается инфарктом миокарда, поэтому далее будет использоваться аббревиатура ИМпST) и ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ОКСбпST). В европейских странах заболеваемость ИМпST варьирует от 430 до 1440 на 1 млн. населения в год [2], ОКСбпST – 900–2610 [3–5].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является основным методом реваскуляризации миокарда при ОКС [2–4]. Для больных с ИМпST определены количественные и качественные целевые критерии эффективного лечения, которые в большинстве своем связаны с доступностью ЧКВ [2, 3, 6]. Для ОКСбпST, в отличие от ИМпST, нет четких объединяющих критериев эффективности лечения в связи с неоднородностью группы, хотя реваскуляризация миокарда и в этой группе больных ОКС достигает в сумме 60–75% (коронарное шунтирование/ЧКВ – 8–12% / 50–60%) [4, 5].

По данным Fox K.A. с соавт. [7], пятилетняя смертность у больных, перенесших ОКС, достигает 20%. При этом различий в отдаленной смертности между больными ИМпST и ОКСбпST нет, тем не менее большинство смертельных исходов (до 95%) при ОКСбпST происходит после выписки из стационара. В 2020 году в мире в связи с пандемией COVID-19 изменились количественные и качественные показатели результатов оказания медицинской помощи больным с ОКС [8–11].

Цель

Цель настоящей публикации – анализ динамики показателей реваскуляризации миокарда больных ОКС в Российской Федерации за 2020 год и сопоставление их с показателями 2016–2019 гг. на основании данных мониторинга Минздрава России.

Материал и методы

В анализ включены ежегодные данные мониторинга Минздрава России [Мониторинг мероприятий по снижению смертности от ишемической болезни сердца письма Минздрава России от 13.03.2015 №17–6/10/1–177 и от 24.07.2015 № 17–9/10/2–4128], в рамках которого сбор данных осуществляется ежемесячно, на портале ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России – Автоматизированная система мониторинга медицинской статистики, расположенная по адресу <http://asmms.mednet.ru>.] по ОКС. В Российской Федерации в 2016 году зарегистрировано 546 934 случая госпитализации с диагнозом ОКС. Соответственно в 2017, 2018, 2019 и 2020–550 609, 531 019, 501 238 и 403 931. Все больные ОКС были разделены на две группы – ИМпST и ОКСбпST, в каждой из которых выделялись подгруппы, где проводился анализ ежегодных показателей в промежутках 2016–2020 гг.

В группе ИМпST исследование проводилось в следующих подгруппах: госпитализированные пациенты в течение 12 часов от начала симптомов; больные, которым выполнялась первичное ЧКВ (пЧКВ) (ЧКВ симптом-зависимого стеноза, выполненное в течение 12 часов от начала симптомов ИМпST у больного, не получавшего предварительно тромболитическую терапию – ТЛТ); больные, которым ЧКВ выполнено после 12 часов от начала симптомов; больные, которым проведена ТЛТ; больные, которым после ТЛТ выполнено ЧКВ в течение 24 часов.

В группе ОКСбпST оценка производилась в следующих подгруппах: пациенты госпитализированные по поводу ОКСбпST высокого риска; больные, которым выполнено ЧКВ; больные с ОКСбпST высокого риска, которым выполнено ЧКВ.

Абсолютные, относительные и расчетные параметры для групп и подгрупп сопоставлялись в сравнении с годовыми периодами времени в промежутке 2016–2020 гг., изучалась динамика показателей. Основными изучаемыми параметрами были: абсолютный и относительный объемы групп и подгрупп, летальность в группах и подгруппах, общее число пациентов, получивших и не получивших реперфузию в группе ИМпST. Особое внимание уделено сопоставлению показателей 2020 года с показателями 2016–2019 гг.

При обработке данных использовались методы описательной статистики с представлением показателей в ви-

Таблица 1. Динамика числа госпитализированных больных в РФ с различными формами ОКС в расчете на 1 млн. населения в 2016–2020 гг.

Формы ОКС	Анализируемый год				
	2016	2017	2018	2019	2020
Все формы ОКС	3720	3745	3612	3410	2748
ОКСбпST	2612	2711	2610	2370	1771
ОКСбпST высокого риска	789	889	881	789	621
ИМпST	1097	1033	1003	1040	975
ИМпST <12 ч от начала симптомов	712	679	670	738	700

ОКС – острый коронарный синдром; ОКСбпST – ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.

де абсолютных значений и/или процентных выражений. Статистическая значимость различий между показателями не оценивалась.

Результаты мониторинга Минздрава России за 2016–2020 годы по реваскуляризации миокарда при ОКС

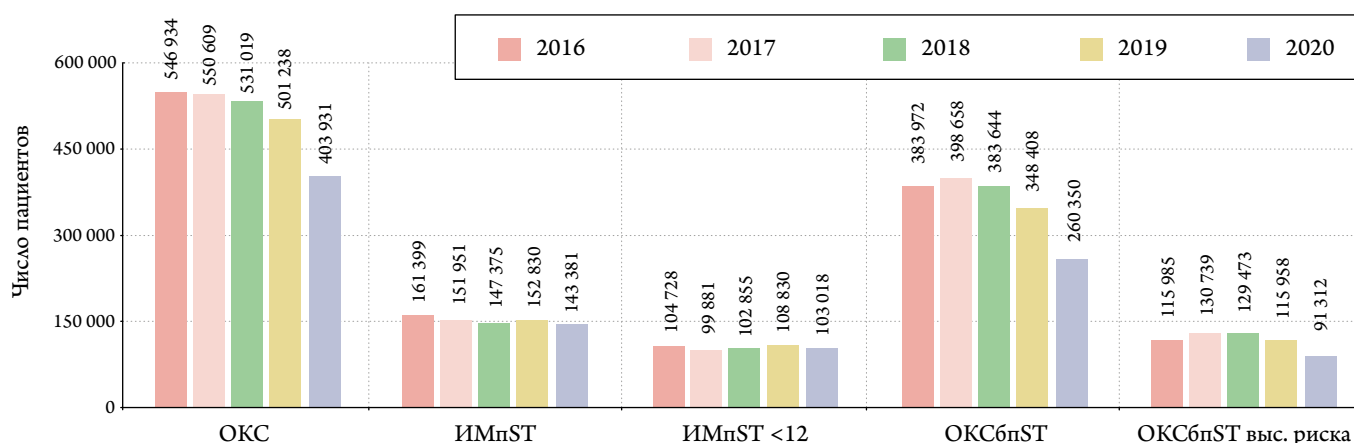
Динамика числа случаев ОКС в России за 2016–2020 годы

В Российской Федерации абсолютное число ежегодно госпитализированных больных с ОКС в 2016–2019 гг. составляло несколько более 500 тыс. случаев (рис. 1). Наибольшее число больных с ОКС поступало в стационары в 2017 году – 550 609, наименьшее – в 2020 году – 403 931, т. е. на 26,6% меньше. За эти годы общее число госпитализаций в расчете на 1 млн. населения страны составило 3745 и 2748 соответственно (табл. 1). Соотношение больных с диагнозами ИМпST/ОКСбпST варьировало от 1/2,6 в 2018 году до 1/1,8 в 2020 году. Если число паци-

ентов, госпитализированных с ИМпST, значимо не изменялось и в среднем составляло около 150 000 случаев в год (от 161 399 – в 2016 г. до 143 381 в 2020 г.), то среднее количество больных с ОКСбпST (~380 000 случаев) значительно уменьшилось в 2020 году до 260 350. При этом следует отметить, что в 2019 году по сравнению с 2018 годом также наблюдалось снижение числа госпитализаций больных с ОКС на 5,6% и ОКСбпST на 9,2%, в том числе больных ОКСбпST высокого риска на 10,4%, тогда как частота госпитализаций больных с ИМпST даже возросла на 3,7% (рис. 1).

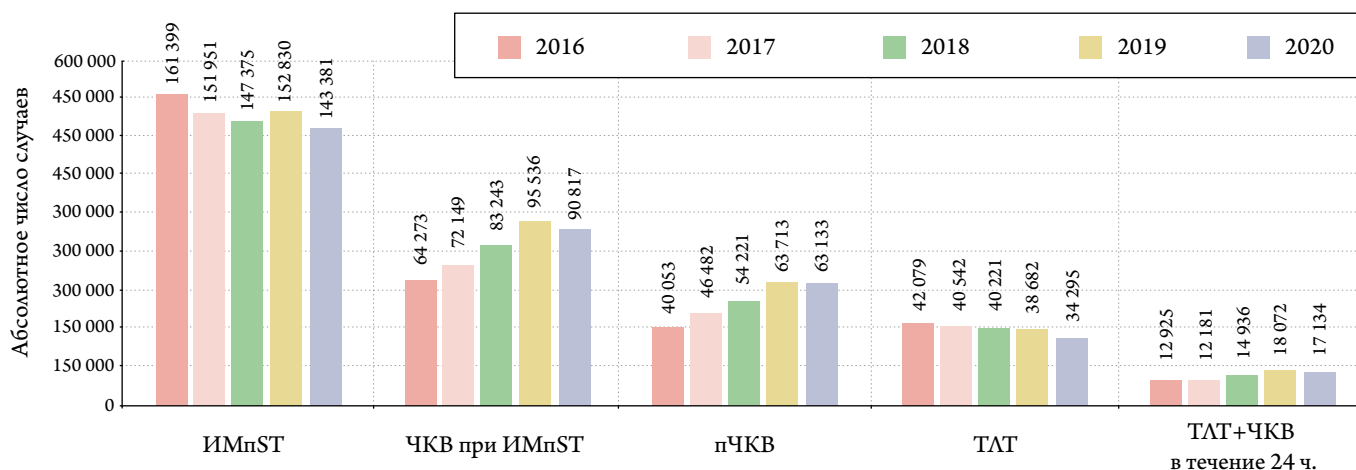
Число госпитализированных больных с ИМпST в сроки до 12 часов от начала симптомов заболевания постепенно возросло с 64,9% в 2016 году до 71,8% в 2020 году. Прогностически неблагоприятная форма ОКСбпST, а именно ОКСбпST высокого риска, наблюдалась в среднем примерно в 32% всех случаев стационарного лечения ОКСбпST, и только в 2020 году на фоне значимого снижения госпитализаций больных ОКСбпST доля пациентов с ОКСбпST высокого риска возросла до 35,1% (рис. 1).

Рисунок 1. Абсолютное число пациентов, ежегодно госпитализированных в 2016–2020 гг. в стационары Российской Федерации с различными формами ОКС



ОКС – число случаев любых форм острого коронарного синдрома, ИМпST – число случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ИМпST <12 – число случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, госпитализированных в стационар в течение 12 часов от начала симптомов, ОКСбпST – число случаев острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ОКСбпST выс. риска – число случаев острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST электрокардиограммы высокого риска.

Рисунок 2. Абсолютное число случаев различных видов реперфузионной терапии при ИМпСТ в РФ в год в 2016–2020 гг.



ИМпСТ – число случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ЧКВ при ИМпСТ – общее число случаев ЧКВ при ИМпСТ, пЧКВ – ЧКВ симптом-зависимого стеноза, выполненное в течение 12 часов от начала симптомов ИМпСТ у больного, не получавшего предварительно ТАТ (из группы пЧКВ в настоящей работе исключены больные с ИМпСТ, которым ЧКВ выполнено в промежуток времени 12–48 часов от начала симптомов заболевания. Выделение такой группы пациентов сложно, она малочисленна и анализ ее в мониторинге Минздрава России не представлен).

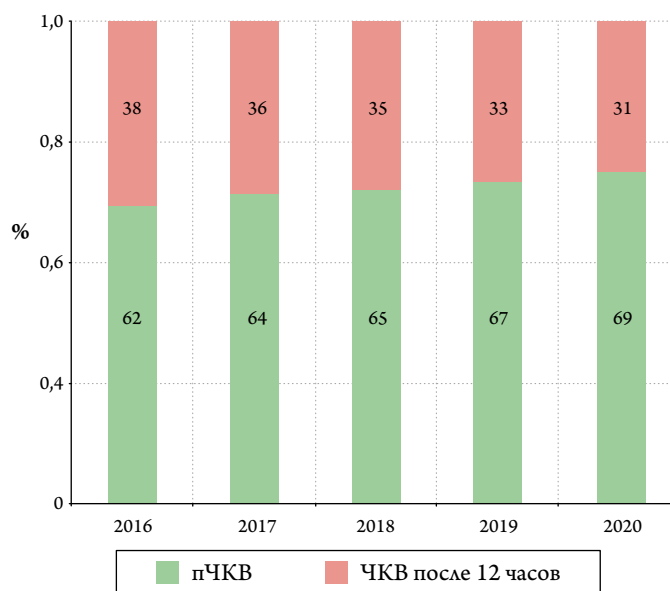
Динамика числа госпитализированных больных с различными формами ОКС на 1 млн. населения РФ представлена в таблице 1.

Динамика реваскуляризации при ИМпСТ в России за 2016–2020 годы

Ежегодное общее количество ЧКВ среди пациентов с ИМпСТ постепенно возрастает с 64 273 операций в 2016 году до 95 536 в 2019 году (всего на 48,6%) (рис. 2). В 2020 году в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 их число по сравнению с 2019 годом сократилось до 90 817 (на 4,9%). Абсолютное количество первичных ЧКВ (пЧКВ), т. е. – ЧКВ симптом-зависимого стеноза, выполненное в течение 12 часов от начала симптомов ИМпСТ у больного, не получавшего предварительно тромболитическую терапию – ТАТ (из группы пЧКВ в настоящей работе исключены больные с ИМпСТ, которым ЧКВ выполнено в промежуток времени от 12 до 48 часов от начала симптомов заболевания; выделение такой группы пациентов сложно, она малочисленна и анализ ее в мониторинге Минздрава России не представлен), увеличилось на 59,1% с 40 053 в 2016 году до 63 713 в 2019 году.

В 2020 году пЧКВ было выполнено лишь на 580 операций меньше, чем в 2019 году. Первичное ЧКВ как наиболее эффективный метод лечения больных ИМпСТ применялось в лечебных учреждениях страны в 2016 году только у 24,8% (40 053 пЧКВ при 161 399 ИМпСТ) пациентов, госпитализированных с диагнозом ИМпСТ, в то время как в 2020 году – уже у 44% (63 133 пЧКВ при 143 381 ИМпСТ) (целевой показатель по данным европейской инициативы «Stent Save a Life» составля-

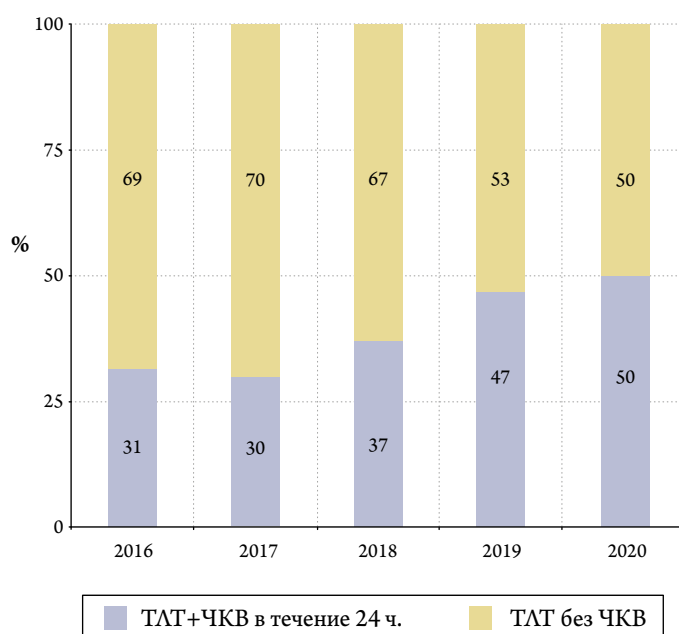
Рисунок 3. Соотношение между пЧКВ (нижняя часть столбцов) и поздней реваскуляризацией (верхняя часть столбцов) при ИМпСТ в РФ в 2016–2020 гг.



пЧКВ – процент ЧКВ симптом-зависимого стеноза, выполненных в течение 12 часов от начала симптомов ИМпСТ у больного, не получавшего предварительно ТАТ) от общего числа ЧКВ при ИМпСТ; ЧКВ после 12 часов – процент ЧКВ при ИМпСТ после 12 часов от начала симптомов от общего числа ЧКВ при ИМпСТ; показатели в диаграмме округлялись до целых значений.

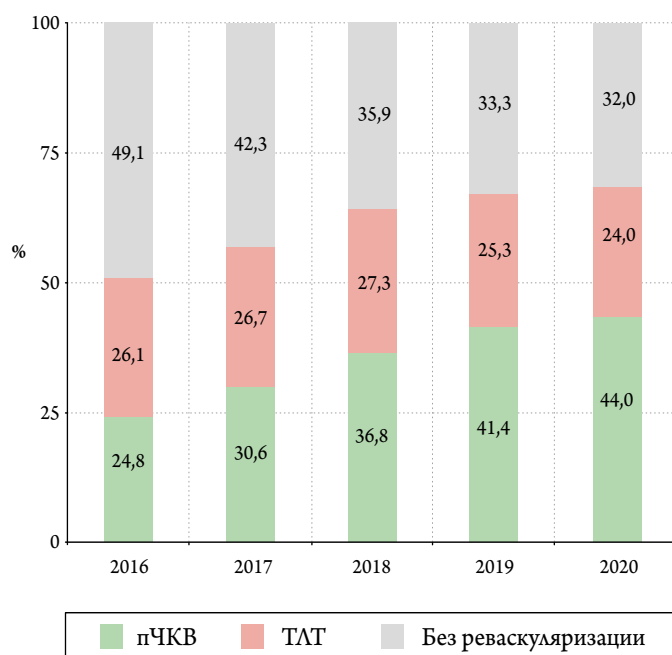
ет более 70% [6]). Помимо пЧКВ, больным, госпитализированным с диагнозом ИМпСТ после 12 часов от начала симптомов, в эти же годы выполнялось 24 220 (37,7%) (64 273 ЧКВ при ИМпСТ минус 40 053 пЧКВ) и 27 684 (30,5%) (90 817 ЧКВ при ИМпСТ минус 63 133 пЧКВ) ЧКВ соответственно.

Рисунок 4. Исходы тромболитической терапии (ТАТ) в РФ в 2016–2020 гг.



ТАТ+ЧКВ в течение 24 часов – ТАТ, завершившаяся ЧКВ в течение 24 часов (фармакоинвазивный подход) от начала ИМпСТ (нижняя часть графика); ТАТ без ЧКВ – ТАТ без проведения ЧКВ (верхняя часть графика) в течение 24 часов; показатели в диаграмме округлялись до целых значений.

Рисунок 5. Реперфузионное лечение при ИМпСТ в РФ в 2016-2020 гг.



Нижняя часть графика означает % пЧКВ от общего числа ИМпСТ, средняя – % изолированной ТАТ, верхняя – % пациентов, которым реперфузионное лечение не проводилось. ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы; ТАТ – тромболитическая терапия; пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство.

Таким образом, в 2016–2020 гг. среди пациентов с ИМпСТ без предварительной ТАТ, которым было выполнено ЧКВ (100%), можно выделить две подгруппы: 1-я подгруппа – пЧКВ, как своевременное лечение, выполнялось в 62,3–69,5% случаев от общего числа ЧКВ при ИМпСТ и подгруппа 2 – где ЧКВ выполнялось после 12 часов от начала ИМпСТ, т.е. в упущенные сроки, и составляло 37,7–30,5% случаев от общего числа ЧКВ при ИМпСТ (рис. 3).

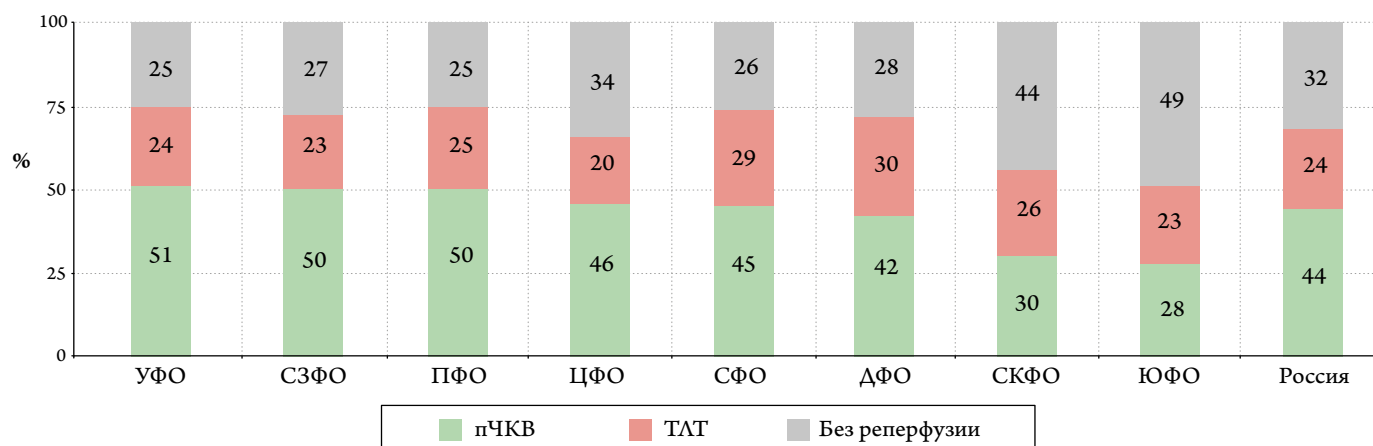
С 2016 по 2019 год в стране отмечено некоторое уменьшение количества ТАТ с 42 079 до 38 682 у больных с ИМпСТ, что составило 26,1% (42 079 ТАТ при 161 399 ИМпСТ) и 25,3% (38 682 ТАТ при 152 830 ИМпСТ) от всех случаев госпитализированных больных с ИМпСТ (рис. 2, 5). В 2020 году число случаев ТАТ снизилось до 23,9% (34 295 ТАТ при 143 381 ИМпСТ). Реализовать фармакоинвазивный подход (проведение ЧКВ в течение 24 часов после ТАТ) удалось только у 30,7% (12 925 ТАТ+ЧКВ в течение 24 часов при 42 079 ТАТ) больных в 2016 году, но уже у 46,7% (18 072 ТАТ+ЧКВ в течение 24 часов при 38 682 ТАТ) – в 2019 году. Еще более актуальным фармакоинвазивный подход был в 2020 году, когда его частота возросла до 49,9% (17 134 ТАТ+ЧКВ в течение 24 часов при 34 295 ТАТ), при том что общее число ТАТ в сравнении с 2019 годом уменьшилось на 4387 (11,3%) (рис. 4). Необходимо отметить, что считать достаточной данную частоту ТАТ+ЧКВ нельзя, так как в идеале это значение должно стремиться к 100%.

За 5 лет анализируемого периода можно констатировать, что наряду с увеличением количества пЧКВ с 24,8 до 44% уменьшается относительное число больных с ИМпСТ, которым не была выполнена реваскуляризация (ЧКВ и/или ТАТ), с 49% в 2016 до 33,3% в 2019 и до 32% в 2020 году (рис. 5). Относительное количество ТАТ, включая ТАТ в рамках фармакоинвазивного подхода, в 2016–2020 годах не выходит за показатели 27–24% с минимальным значением в 2020 году.

Доступность реваскуляризации при ИМпСТ значительно различается в регионах страны (рис. 6). В 2020 году наибольшая доля пЧКВ зарегистрирована в Уральском федеральном округе – 51%, а наибольшая доля пЧКВ и ТАТ – 75% в Уральском и Приволжском федеральных округах.

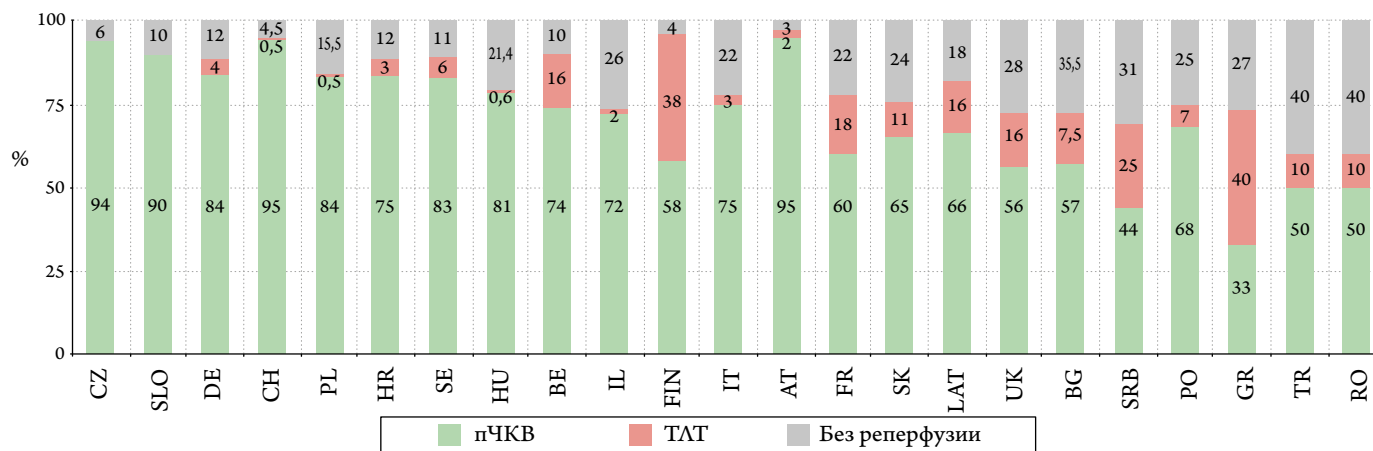
Настораживает факт самой низкой в Российской Федерации частоты пЧКВ в Южном федеральном округе (28%), где достаточно высокая плотность населения и хорошая транспортная доступность. Для сопоставления и наглядности доступности реваскуляризации в Российской Федерации приводим европейские данные Регистра 2011 года по уровню пЧКВ и ТАТ при ИМпСТ в ряде стран Европы (рис. 7) [6].

Рисунок 6. Реперфузионное лечение при ИМпСТ в Федеральных округах РФ в 2020 г.



Нижняя часть графика означает % пЧКВ от общего числа ИМпСТ в стране, средняя – % ТАТ, верхняя – % пациентов, которым реперфузионное лечение не проводилось. ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

Рисунок 7. Реперфузионное лечение ИМпСТ в Европе в 2010/2011 гг. на основании данных Kristensen с соавт. [6]



Нижняя часть графика означает % пЧКВ от общего числа ИМпСТ в стране, средняя – % ТАТ, верхняя – % пациентов, которым реперфузионное лечение не проводилось. CZ – Чешская Республика, SLO – Словения, DE – Германия, CH – Швейцария, PL – Польша, HR – Хорватия, SE – Швеция, HU – Венгрия, BE – Бельгия, FIN – Финляндия, IT – Италия, AT – Австрия, FR – Франция, SK – Словакия, LAT – Латвия, UK – Великобритания, BG – Болгария, SRB – Сербия, PO – Португалия, GR – Греция, RO – Румыния.

Общая летальность в РФ при ИМпСТ в 2016–2019 гг. закономерно была выше в группе всех госпитализированных пациентов по сравнению с пациентами, которым было выполнено пЧКВ (рис. 8). Следует отметить положительную динамику снижения летальности при ИМпСТ с 14,6% в 2016 г. до 13,1% – в 2019 г. (на 10,3%). В год пандемии (2020) общая летальность в этой группе вновь возросла на 10,7% по сравнению с 2019 г. и составила 14,5%. В группе пЧКВ также зафиксирован рост летальности с 5,8% в 2019 году до 6,2% в 2020 г. Наибольшая летальность в 2020 году при ИМпСТ (16,4%) была зарегистрирована в Сибирском федеральном округе, а наименьшая (12,4%) – в Уральском федеральном округе (рис. 9).

По «косвенному» показателю качества медицинской помощи при ИМпСТ – времени «симптом–баллон», динамика за анализируемый промежуток времени не очень

Рисунок 8. Летальность в Российской Федерации при ИМпСТ в общей группе и при пЧКВ в 2016–2020 гг.

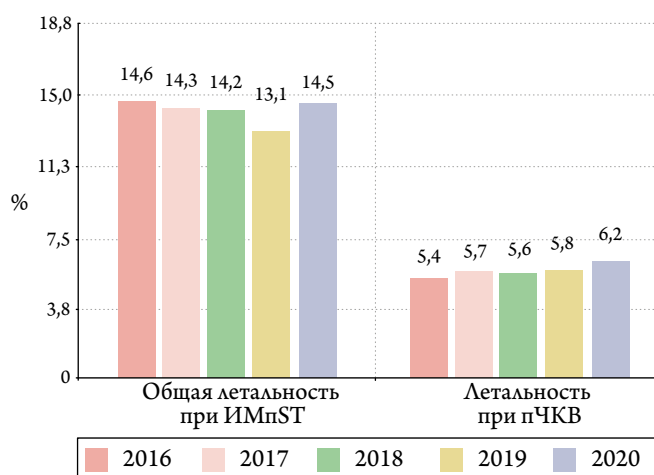
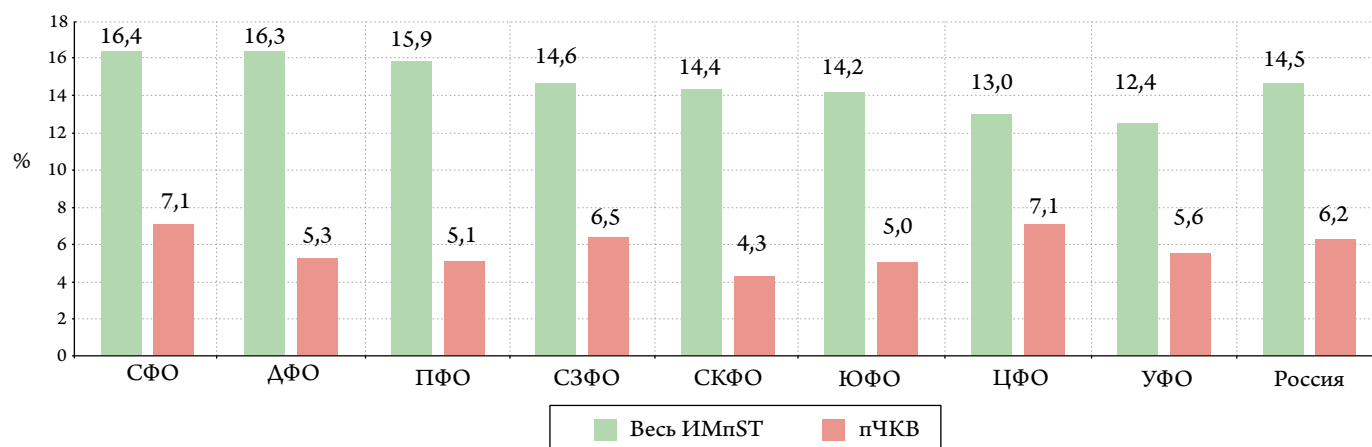
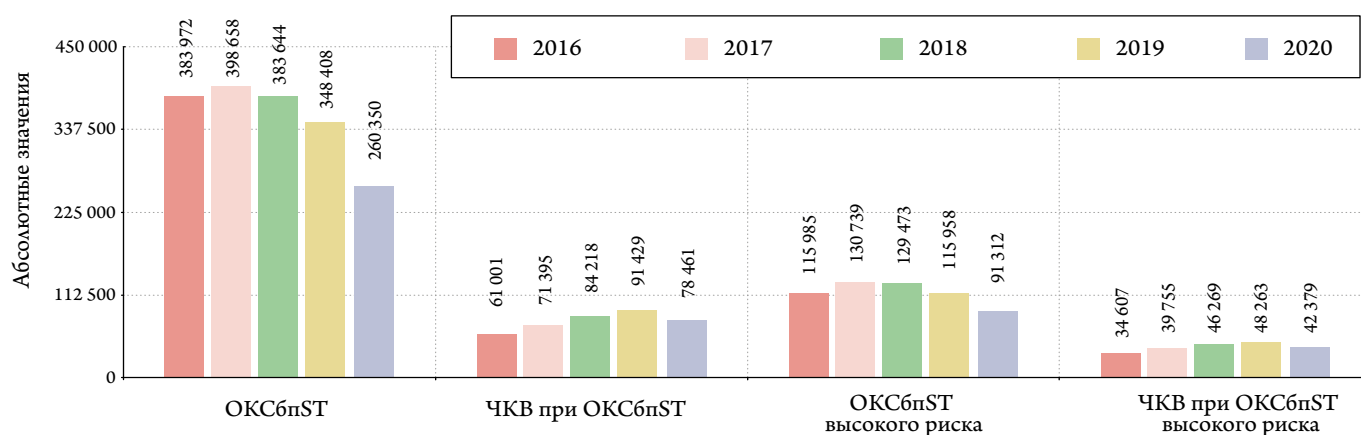


Рисунок 9. Летальность при ИМпСТ в 2020 году в Федеральных округах РФ в общей группе и при пЧКВ



ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

Рисунок 10. Реваскуляризация миокарда при ОКСбпСТ в РФ 2016–2020 гг. (абсолютные значения)



ОКСбпСТ – число госпитализаций при ОКСбпСТ в течение года; ЧКВ при ОКСбпСТ – число случаев ЧКВ у больных, госпитализированных с диагнозом ОКСбпСТ; ОКСбпСТ высокого риска – число госпитализированных с диагнозом ОКСбпСТ высокого риска; ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска – число ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска.

выраженная, хотя и носит положительную тенденцию. Время «симптом–баллон» в целом по Российской Федерации с 2016 по 2020 год уменьшилось с 257 до 231 минуты. При этом необходимо отметить, что если первая составляющая времени «симптом–баллон» – время «симптом–звонок» (время ответственности больного) практически не изменилась (122/140/122/123 минут в 2016/2017/2019/2020 гг.), то вторая составляющая – «время звонок–баллон» (время ответственности системы здравоохранения) постепенно сокращается (134/138/114/108 минут) соответственно.

Динамика реваскуляризации при ОКСбпСТ в России за 2016–2020 годы

Абсолютное ежегодное количество выполненных ЧКВ при ОКСбпСТ в Российской Федерации с 2016

по 2019 год увеличилось с 61 001 до 91 429 (с 16 до 26% от общего числа госпитализированных больных этой группы соответственно) (рис.10, 11). Абсолютное количество ЧКВ при ОКСбпСТ в 2020 году составило 78 461 (30% от всех госпитализированных). По сравнению с 2019 годом количество ЧКВ при ОКСбпСТ в 2020 году уменьшилось на 14%. Следует подчеркнуть, что степень уменьшения количества ЧКВ в 2020 году была существенно меньше, чем уменьшение числа госпитализированных больных с диагнозом ОКСбпСТ (25,3%). Абсолютное количество ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска увеличивалось с 2016 по 2019 год с 34 607 до 48 263 (с 30 до 42% от общего количества госпитализированных больных этой группы). Абсолютное число эндоваскулярных вмешательств при ОКСбпСТ высокого риска уменьшилось в 2020 го-



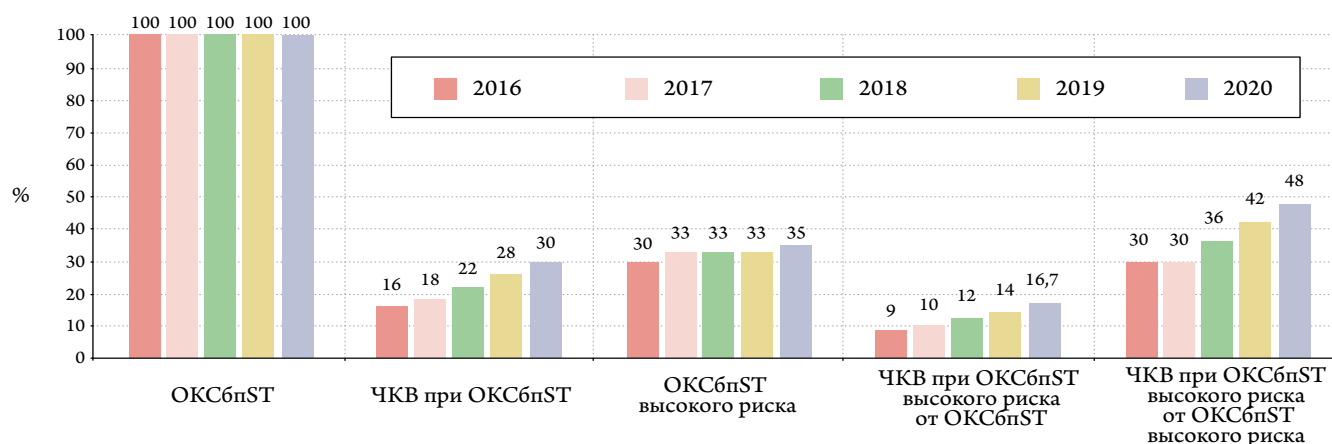
Способствует:

- 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

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

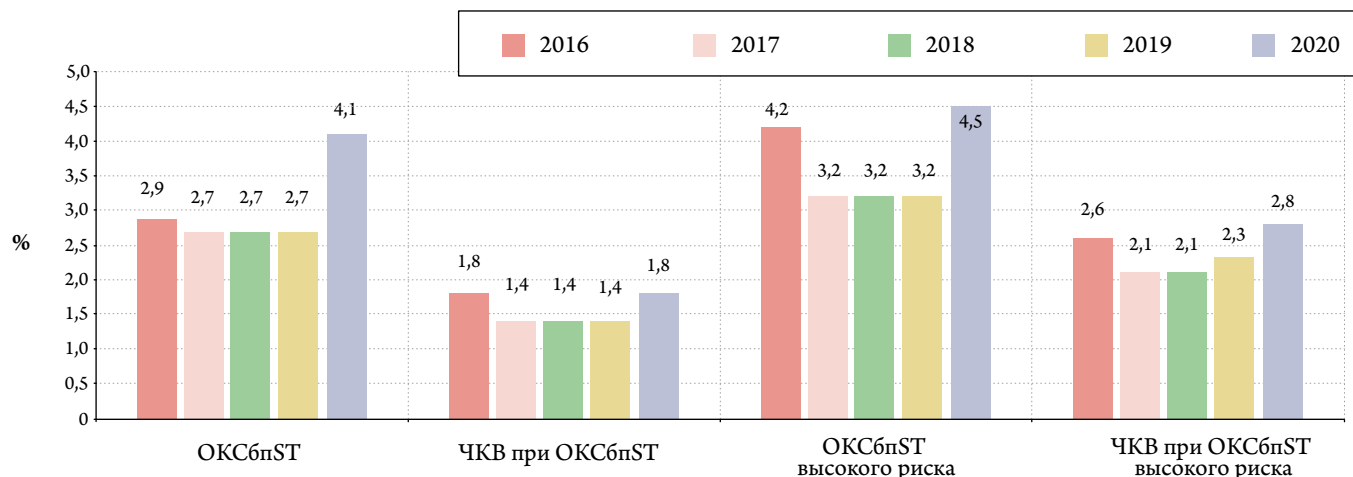
Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиангинальное средство. **Показания к применению.** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при переносимости 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 60 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 (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изомерферментов 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 внутрижелудочковой 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 (такие 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 (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо прекратить прием препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата 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; однократный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; однократный прием умеренных ингибиторов изомерферментов цитохрома CYP3A4 и грейфрутового 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 кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию 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: с сильными ингибиторами изомерфермента CYP3A4, антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. Не рекомендуется: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изомерфермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изомерфермента CYP3A4, индукторы изомерфермента CYP3A4, грейфрутовый 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 автомобилем или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие.** Очень часто: изменение световосприятия (протопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Не часто: 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, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неучтенной частоты: обмороч, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, дислипидия, ухудшение зрения. **Передозировка.** Фармакологическое действие. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-ригусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую 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. ¹ Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан®. Регистрационный номер: ЛС-000885 от 13.04.2018.

Рисунок 11. Реваскуляризация миокарда при ОКСбпСТ в РФ в 2016–2020 гг.



ОКСбпСТ – объем числа госпитализаций при ОКСбпСТ в течение года в процентах; ЧКВ при ОКСбпСТ – процент числа случаев ЧКВ от общего числа госпитализированных с диагнозом ОКСбпСТ; ОКСбпСТ высокого риска – процент числа госпитализированных с диагнозом ОКСбпСТ высокого риска от общего числа ОКСбпСТ; ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска от ОКСбпСТ – процент ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска от общего числа ОКСбпСТ; ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска от ОКСбпСТ высокого риска – процент ЧКВ у больных с диагнозом ОКСбпСТ высокого риска.

Рисунок 12. Общая летальность у больных ОКСбпСТ и при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ в РФ в 2016–2020 гг.



ОКСбпСТ – летальность в общей группе госпитализированных больных ОКСбпСТ; ЧКВ при ОКСбпСТ – летальность у больных, подвергнутых ЧКВ при ОКСбпСТ; ОКСбпСТ в риска – летальность в группе пациентов ОКСбпСТ высокого риска; ЧКВ при ОКСбпСТ в риска – летальность у больных, подвергнутых ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска.

ду на 12% по сравнению с 2019 годом и составило 42 379 (46% от всех больных ОКСбпСТ высокого риска, госпитализированных в 2020 году). Необходимо отметить, что в Российской Федерации в 2016–2020 гг. большая часть всех ЧКВ при ОКСбпСТ выполняется у больных с ОКСбпСТ высокого риска.

Динамика летальности госпитализированных больных при различных формах ОКСбпСТ, перенесших и не перенесших ЧКВ, в Российской Федерации за 2016–2020 годы представлена на рис. 12. Уровень летальности в 2016–2019 гг. у всех госпитализированных пациентов с ОКСбпСТ колебался от 2,7 до 2,9%, при ОКСбпСТ высокого риска – от 3,2 до 4,2%, в то время как после ЧКВ – от 1,4 до 1,8% и от 2,1 до 2,6% соответственно. В 2020 году эти показатели значимо возросли и составили 4,1%, 4,5%, 1,8% и 2,8% соответственно.

Обсуждение

Анализ количественных, качественных и целевых показателей реперфузии при ИМпСТ в Российской Федерации за период 2016–2020 гг.

Европейское общество кардиологов совместно с Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых интервенций в 2009 году инициировали проект Европейская инициатива «Stent for Life», преемником которой в настоящее время является инициатива «Stent Save a Life» [12]. В рабочих документах проекта закреплена приоритетная роль пЧКВ в лечении ИМпСТ, а также определены целевые количественные значения пЧКВ, которые должны выполняться не менее чем у 70% от общего числа больных с ИМпСТ или по абсолютному чис-

лу, равному более 600 пЧКВ на 1 млн. населения на национальном уровне [3, 6, 12].

Внедрение программы создания сосудистых центров на территории Российской Федерации с 2008 года и работа в рамках Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» с 2018 года позволили существенно улучшить динамику доступности эндоваскулярной помощи больным ОКС.

В России в 2020 году продолжился рост доли пЧКВ у больных с ИМпСТ, которая составила 44% (рис. 5) и достигла наибольшего значения за период 2016–2020 гг., хотя она существенно ниже целевого европейского уровня. Блестящим примером в нашей стране является оказание помощи этой категории больных в г. Москве, где пЧКВ выполняется у 90% пациентов. В то же время абсолютное количество пЧКВ на 1 млн. населения в 2020 году практически не изменилось по сравнению с 2019 годом. Доступность реперфузионного лечения при ИМпСТ (пЧКВ и ТАТ) в Российской Федерации постепенно увеличивается: если в 2016 году больных без реперфузионной терапии с ИМпСТ было 49%, то в 2020 году – только 32% (рис. 5). В то же время в структуре стратегий реперфузии ТАТ продолжает занимать существенное место (24–27,3% всех случаев ИМпСТ). В развитых европейских странах ТАТ при ИМпСТ применяется не более, чем в 5% случаев, а основное место в лечении занимает пЧКВ (рис. 7) [5, 6]. С учетом особенностей Российской Федерации (удаленности от места проживания до ЧКВ-центра для части населения) и недостаточного количества пЧКВ (44%), необходимо продолжить реализацию мероприятий, направленных на обеспечение доступности пЧКВ (открытие новых ЧКВ-центров, логистические решения по маршрутизации больных, ранняя диагностика ИМ). Тем не менее, на период времени обеспечения полноценной доступности пЧКВ, решающее значение при реперфузии необходимо отводить фармакоинвазивному подходу – выполнению догоспитальной ТАТ (госпитальная ТАТ возможна только в случае развития ИМ у больного, находящегося в стационаре) с проведением ЧКВ в течение 24 часов после успешного тромболитика [13, 14]. Фармакоинвазивный подход применяется в ситуациях, когда от момента постановки диагноза ИМпСТ до проведения ЧКВ предполагается задержка во времени более 120 минут. Динамика реализации фармакоинвазивного подхода (проведение ЧКВ в течение 24 часов после ТАТ) в нашей стране положительная за анализируемый промежуток времени (2016–2020 годы). Так, если в 2016 году завершить ТАТ процедурой ЧКВ в течение 24 часов от начала ИМ удалось только у 31% больных, то в 2020 году – уже у 50%, хотя в идеале это значение должно стремиться к 100%.

Отдельного анализа требуют причины низкой доступности реваскуляризации в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах, где без качественной помощи в 2020 году остались 44% и 49% больных с ИМпСТ, а наилучший метод лечения ИМпСТ – пЧКВ выполнялся только у 30% и 28% пациентов соответственно (рис. 6).

Качественные показатели медицинской помощи при ИМпСТ (летальность, время от начала симптомов до реваскуляризации) в России существенно отстают от среднеевропейских данных [5, 6]. Общая летальность госпитализированных больных с ИМпСТ в странах Европы не превышает 10%, в то время как в нашей стране она устойчиво держится на уровне 13,1–14,6% (рис. 8). Указанное несоответствие европейским стандартам, вероятнее всего, обусловлено относительно малым числом пЧКВ в Российской Федерации (44% при целевом значении >70% [6]) и длительным периодом доставки больного на реваскуляризацию (время «симптом–баллон» в Российской Федерации находилось в различные годы анализируемого промежутка времени в пределах 231–278 минут при целевом европейском показателе 170 минут [5]). В то же время необходимо отметить постепенное сокращение времени «симптом – баллон» за счет времени «звонок – баллон», тогда как время «симптом – звонок» на протяжении 5 лет носит стабильный характер – ~ 120 минут. Последнее говорит о том, что система организации медицинской помощи пациентам постепенно совершенствуется, однако сохраняется проблема – люди нередко недостаточно быстро обращаются к врачам при появлении симптомов ИМ. В целом в Российской Федерации в 2020 году по качественным показателям лечения ИМпСТ не было выявлено значимых отличий от предшествующего (2016–2019 гг.) периода.

Анализ количественных, качественных и целевых показателей реваскуляризации миокарда при ОКСбпСТ в Российской Федерации в период 2016–2020 гг.

Реваскуляризация миокарда при ОКСбпСТ в Российской Федерации в основном носит эндоваскулярный характер.

Ежегодное количество коронарного шунтирования в Российской Федерации у больных с ОКСбпСТ не учитывается в мониторинге Минздрава России с 2017 года. Только в 2016 году имелись данные о 2281 операции коронарного шунтирования, что составило 2% от общего объема госпитализированных больных с ОКСбпСТ, причем только 1026 (0,9%) из них были выполнены в течение 72 часов от поступления в стационар.

Благоприятной тенденцией в аспекте эндоваскулярной помощи больным с ОКСбпСТ является ежегодный относительный рост количества ЧКВ при этом заболева-

нии (с 16% – в 2016 году до 30% – в 2020 году и в группе ОКСбпСТ высокого риска – с 30 до 46% (рис. 11). Уровень летальности в 2016–2019 гг. у всех госпитализированных пациентов с ОКСбпСТ колебался от 2,7 до 2,9%, при ОКСбпСТ высокого риска – от 3,2 до 4,2%, в то время как после ЧКВ – от 1,4 до 1,8% и от 2,1 до 2,6% соответственно, что соответствует средним показателям летальности при ОКСбпСТ в европейских странах [4, 5].

При сопоставлении результатов реваскуляризации миокарда в Российской Федерации и Швеции при ОКСбпСТ отчетливо виден недостаточный объем реваскуляризаций в нашей стране (30% против 70%) при сопоставимом уровне летальности (3–4%) [5].

Анализ особенностей ведения больных с ОКС в Российской Федерации в 2020 году

В 2020 году в Российской Федерации, как и во всем мире, в связи с пандемией COVID-19 изменились количественные и качественные показатели результатов оказания медицинской помощи больным с ОКС [8–11].

В Российской Федерации число госпитализированных больных по поводу ОКС в 2020 году уменьшилось на ~ 24% по сравнению со средним числом госпитализированных за предыдущие 4 года (рис. 1). В основном уменьшение числа больных произошло за счет пациентов с ОКСбпСТ, госпитализация которых в 2020 году драматически сократилась на ~ 31% при сопоставлении с усредненным показателем прошлых лет. Необходимо отметить, что уменьшение числа госпитализаций пациентов с ОКСбпСТ происходило в большей степени за счет больных с легкими формами болезни, а у пациентов с диагнозом ОКСбпСТ высокого риска оно сократилось только на ~ 10%.

С учетом того, что число госпитализированных пациентов с диагнозом ИМпСТ в 2020 году было сопоставимо с предыдущими годовыми показателями, впервые в Российской Федерации зарегистрировано серьезное положительное изменение соотношения ИМпСТ/ОКСбпСТ=1/1,8, которое в предыдущие годы в среднем было на уровне 1/2,4. Зарубежные публикации также говорят о сокращении госпитализаций больных с ОКС в большей степени за счет уменьшения больных с ОКСбпСТ [10, 11].

В 2020 году в Российской Федерации впервые за последние 5 лет остановился количественный рост реваскуляризаций при ИМпСТ: как пЧКВ и ТЛТ, так и числа случаев фармакоинвазивного подхода (рис. 2). Особенно четко это прослеживается для общего числа ЧКВ при ИМпСТ, где ежегодный рост составлял 8000–12000 за 2016–2019 гг. В 2020 году этот рост сменился падением количества вмешательств на 4719 операций по сравнению с 2019 годом. Тем не менее сохраняется положительная

тенденция уменьшения количества ЧКВ в поздние сроки после ИМпСТ на протяжении этого периода с минимумом значения в 2020 году когда ЧКВ после 12 часов от начала инфаркта миокарда было выполнено у 31% больных (рис. 3). Также позитивная тенденция остается и в увеличении количества ЧКВ в течение 24 часов после ТЛТ с максимальным значением в 2020 году, равным 50% (рис. 4).

Уменьшение абсолютного количества ЧКВ при ОКСбпСТ на 14% и в группе ОКСбпСТ высокого риска на 12% в 2020 году связано с прямым и опосредованным влиянием пандемии COVID-19. Этим в том числе можно объяснить значимый рост летальности в 2020 году при ОКСбпСТ в целом (до 4,1%), а также в отдельных подгруппах (при ОКСбпСТ высокого риска – до 4,5%, после ЧКВ при ОКСбпСТ – до 1,8%, после ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска – до 2,8%), тогда как средние значения летальности в перечисленных подгруппах больных в 2016–2019 годах составляли 2,75%, 3,45%, 1,5% и 2,3% соответственно (рис. 12). Помимо утяжеления состояния больных с ОКСбпСТ на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции, имеющих, как правило, больший возраст и большее число коморбидных состояний, рост летальности также может быть связан с опосредованным влиянием пандемии COVID-19 (отказ больных с легкими формами ОКСбпСТ от госпитализации, связанный с риском заражения COVID-19; снижение доступности скорой медицинской помощи). Так, относительное число пациентов ОКСбпСТ высокого риска в группе больных с ОКСбпСТ, госпитализированных в 2020 году, возросло до 35% – наибольшего значения за 2016–2019 гг.

Ограничение исследования

Ограничением проведенного анализа является относительная точность некоторых показателей мониторинга Минздрава России, которые сложно воспроизвести. Это касается, в частности, точности временных интервалов «симптом–баллон» при ИМпСТ, которые в ряде регионов России выглядят нереальными.

Заключение

Таким образом, анализ показателей реваскуляризации миокарда у больных с ОКС по мониторингу Минздрава России в 2016–2020 гг. показывает ряд положительных тенденций: увеличивается общий объем процедур реваскуляризаций, сокращается время от начала заболевания до эндоваскулярного лечения, возрастает доступность стентирования при тяжелых формах ОКС, уровень летальности в основном носит стабильный характер. С другой стороны, по ряду целевых количественных и качественных показателей медицинской помощи при ОКС Российская Федерация значимо отстает от европейских стран: по доступности пЧКВ, времени «симптом–бал-

лон», общей летальности всех госпитализированных больных с ИМпST, реваскуляризации при ОКСбпST.

В 2020 году в Российской Федерации зарегистрировано минимальное за последние 5 лет количество госпитализаций больных с диагнозом ОКС (403 931) с небывалым соотношением 1/1,8 для ИМпST/ОКСбпST соответственно. Несмотря на постепенное улучшение относительных количественных показателей реваскуляризации миокарда при ОКС, в 2020 году отмечена отрицательная динамика в абсолютном числе случаев реваску-

ляризации миокарда при различных формах ОКС: имеет место заметное возрастание летальности при ОКСбпST, в том числе и у больных, которым выполнялось ЧКВ. Не вызывает сомнения, что отрицательные результаты реваскуляризации миокарда в стране в 2020 году обусловлены влиянием пандемии COVID-19.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Federal project 'Fight against cardiovascular diseases'. Av. at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/bssz>. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/bssz>]
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
3. Alekhan B.G., Ganyukov V.I., Manoshkina E.M., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Kislukhin T.V. Revascularization in ST-elevation myocardial infarction in the Russian Federation. Analysis of 2018 results. *Russian Journal of Endovascular surgery*. 2019;6(2):89–97. [Russian: Алехан Б.Г., Ганюков В.И., Манюшкина Е.М., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Кислухин Т.В. Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. Анализ результатов 2018 года. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019;6(2):89–97]. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97
4. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
5. SWEDHEART. Annual report 2019. Av. at: https://www.ucl.uu.se/swedeheart/index.php?option=com_edocman&view=category&id=391&Itemid=575. 2020.
6. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European Heart Journal*. 2014;35(29):1957–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs529
7. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *European Heart Journal*. 2010;31(22):2755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326
8. De Luca G, Cercek M, Jensen LO, Vavlukis M, Calmac L, Johnson T et al. Impact of COVID-19 pandemic and diabetes on mechanical reperfusion in patients with STEMI: insights from the ISACS STEMI COVID 19 Registry. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):215. DOI: 10.1186/s12933-020-01196-0
9. De Luca G, Verdoia M, Cercek M, Jensen LO, Vavlukis M, Calmac L et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion for Patients With STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(20):2321–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.546
10. Petrović M, Milovančev A, Kovačević M, Miljković T, Ilić A, Stojić-Milosavljević A et al. Impact of COVID-19 outbreak on hospital admissions and outcome of acute coronary syndromes in a single high-volume centre in southeastern Europe. *Netherlands Heart Journal*. 2021;29(4):230–6. DOI: 10.1007/s12471-021-01554-x
11. Vecchio S, Fileti L, Reggi A, Moschini C, Lorenzetti S, Rubboli A. Impatto della pandemia COVID-19 sui ricoveri per sindrome coronarica acuta: revisione della letteratura ed esperienza monocentrica. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2020;21(7):502–8. DOI: 10.1714/3386.33635
12. Stent for life. How-to-Guide. Stent for Life initiative Guidebook. Av. at: <https://www.stentsavealife.com/wp-content/uploads/2017/04/SFL-how-to-guide-1.pdf>.
13. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
14. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateichnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449

Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В.,
Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Цель	Оценка структурного и функционального состояния сосудистого русла с использованием пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).
Материал и методы	В исследование были включены пациенты с ГКМП (n=48), из них 28 (57%) мужчин, средний возраст пациентов составил $54,3 \pm 13,6$ года, и здоровые добровольцы (группа контроля, n=33), из них 15 (45%) мужчин, средний возраст составил $58,2 \pm 8,8$ года. Всем пациентам с ГКМП, включенным в исследование, было проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы). Исследование состояния сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла оценивали с помощью пальцевой фотоплетизмографии (аппарат «Ангиоскан-01») и компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01»). При фотоплетизмографии проводили анализ структурных параметров – индекса жесткости стенки крупных сосудов (aSI) и индекса резистентности мелких мышечных артерий (RI). Оценку дисфункции эндотелия проводили с помощью таких показателей, как индекс окклюзии (IO) и сдвиг фазы (SF). При капилляроскопии изучали следующие структурные параметры: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп) и плотность капиллярной сети после венозной окклюзии (ПКСво), функциональные параметры: процент перфузируемых капилляров (ППК), процент капиллярного восстановления (ПКВ) и плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг).
Результаты	В ходе исследования обнаружено повышение индекса aSI – $8,8 [6,8; 12,2]$ и индекса RI – $32,5 [17,4; 47,9]$ в группе ГКМП. Индекс окклюзии (IO) был статистически значимо ниже в группе ГКМП – $1,3 [1,1; 1,5]$ по сравнению с $1,8 [1,5; 2,7]$ в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме того, отмечено статистически значимое снижение уровня сдвига фаз (SF) в группе ГКМП – $4,4 [2,3; 8,6]$ по сравнению с группой контроля – $8,4 [5,1; 12,1]$ ($p = 0,018$). Обнаружены нарушения структурных и функциональных показателей капиллярного русла у пациентов с ГКМП по сравнению с группой контроля: снижение ПКСп, ПКСво в группе ГКМП – $60 [52,6; 68]$ и $88 [75; 90]$ соответственно по сравнению с группой контроля – $75,8 [60; 87]$ и $90 [73; 101]$, однако межгруппового статистически значимого различия достигнуто не было. Снижение ПКСрг, ППК и ПКВ в группе ГКМП – $66,3 [55; 72]$, $86,7 [70,9; 104,2]$ и $1,7 [-6,95; 20,3]$ соответственно по сравнению с группой контроля – $86 [68,6; 100]$, $103 [96; 114]$ и $18,4 [8,1; 27,4]$, достигнуто статистически значимое различие по уровню ППК и ПКВ ($p < 0,005$ и $p < 0,004$ соответственно).
Заключение	При пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов с ГКМП выявлены повышенная жесткость сосудов как крупного калибра, так и микроциркуляторного русла, выраженная дисфункция эндотелия, снижение плотности капиллярной сети и процента капиллярного восстановления после проведения соответствующих проб.
Ключевые слова	Гипертрофическая кардиомиопатия; пальцевая фотоплетизмография; видеокапилляроскопия; дисфункция эндотелия; микроциркуляция; жесткость сосудов
Для цитирования	Bogatyрева F.M., Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., Privalova E.V. et al. Assessment of the structural and functional state of blood vessels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(12):16–21. [Russian: Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В. и др. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):16–21]
Автор для переписки	Богатырева Фатима Магомедрасуловна. E-mail: fam505@yandex.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одно из самых распространенных генетических заболеваний миокарда, распространенность которого в популяции варьирует от 0,2 до 1,4%, причем нет четкой географической, этнической и половой структуры распределения [1, 2]. Среди пациентов с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) более 1,5 см, не обусловленной нагрузкой давлением, 20–30%, вероятнее всего, имеют саркомерные мутации [3, 4]. Ежегодная смертность составляет 0,3–0,4% [3]. Известно, что ГКМП может манифестировать в любую декаду жизни человека, однако дебют заболевания до 40-летнего возраста повышает риск неблагоприятных исходов (угрожающие жизни нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, смерть) по сравнению с манифестацией заболевания в 60 лет [5]. Наличие саркомерных мутаций также повышает риск смерти в 2 раза [3]. Однако гипотеза о влиянии только саркомерных мутаций не может в полной мере объяснить все клинические и патофизиологические особенности ГКМП [6].

В ходе анализа результатов гистопатологических исследований у пациентов с ГКМП установлена аномальная структура коронарного микроциркуляторного русла

(МЦР), представленная в виде сужения просвета артериол и гипертрофии интимы и медики сосуда, а также обнаружено уменьшение количества капилляров и плотности капиллярной сети [7, 8]. Вероятнее всего, именно аномальные интрамуральные артериолы представляют собой основной морфологический субстрат, способствующий дисфункции микрососудов, в частности, нарушению их дилатации, функциональной дисфункции, что предположительно делает их ответственными за микроваскулярную ишемию миокарда [6]. Коронарная микрососудистая дисфункция служит предиктором неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, систолической дисфункции и смертности у пациентов с ГКМП [9, 10]. Тем не менее неясно, локализируются ли указанные изменения только в коронарных артериях или носят генерализованный характер у пациентов с ГКМП.

Таким образом, кроме изучения генетической регуляции, немалый интерес представляет изучение дисфункции эндотелия (ДЭ), ведущей к раннему ремоделированию сосудов, а следовательно, и к ремоделированию миокарда, и процессов усиленного фиброобразования, приводящего к электрической нестабильности миокарда. Однако использование гистопатологических исследований в повседневной практике у пациентов данной когорты вызывает затруднения ввиду дороговизны

ATTR-КМП – ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ*

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)^{1,2}

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо³



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска*: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания*: Женщины, способным к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения лечения тафамидисом. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прекращать у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбита в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбита (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбита в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы*: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анализ или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как скинтиграфия с остеотропными радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптата, а также генотипирование транстретина (TPP) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дикий тип или наследственный. Рекомендованная доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разжевывая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Резюме профиля безопасности. В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимались как 4 × 20 мг) тафамидиса метглимина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших тафамидис (1,7%), была сопоставима с частотой тафамидиса метглимина (1,7%). В сравнении с плацебо: нежелательных явлений сообщалось чаще у пациентов, получавших тафамидис метглимин в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5%) в сравнении с 3 пациентами (1,7%)) и повышение значений функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4%) в сравнении с 2 пациентами (1,1%)). Причинно-следственная связь не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг недоступны, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. По рецепту. * - Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ЛП-007319. ООО «Пфайзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок C), телефон: +7 (495) 287-5000, <https://www.pfizer.ru>

* - Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.
1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ЛП-007319
3. http://gr.knsmindan.ru/GrL_View_v2.aspx?outingid=33562727-e840-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=



и сложности проведения данных методик. Таким образом, перед исследователями стоит задача поиска эффективных, простых и неинвазивных методов, позволяющих в реальном времени и без биопсии оценить структурно-функциональное состояние сосудистого русла у пациентов с ГКМП. Так, ДЭ может быть оценена как с помощью циркулирующих в плазме различных биомаркеров, так и неинвазивными методами с использованием компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) и пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ). Данные методы зарекомендовали себя в определении степени поражения МЦР при диффузных заболеваниях соединительной ткани и включены в практические рекомендации ведения пациентов с системной склеродермией [11]. В связи с этим применение указанных методик при других заболеваниях с нарушением микроциркуляции представляется перспективным.

Известно, что важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играют повышение жесткости и снижение эластичности крупных и мелких артерий, при этом изменяются как функциональные, так и структурные компоненты. Так, по данным систематического обзора J. Ciaffi и соавт. [12], у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, а особенно с плохим контролем гликемии или длительным течением с поражением органов-мишеней (ретинопатия, полинейропатия), наблюдались снижение плотности капиллярной сети, наличие аваскулярных зон и гигантских капилляров; те же изменения были характерны для пациентов с артериальной гипертензией [12–15]. Аналогичные работы по изучению микроциркуляции и ДЭ с применением ФПГ и КВК у пациентов с ГКМП не проводились. При этом подобные методы могут помочь в более глубоком понимании патофизиологии клинических проявлений ГКМП, а также позволяют усовершенствовать лечение посредством влияния на функцию эндотелия.

Цель

Оценка структурного и функционального состояния сосудистого русла с использованием пальцевой ФПГ и КВК у пациентов с ГКМП и сопоставление их с данными в группе контроля (здоровые добровольцы).

Материал и методы

Данная научно-исследовательская работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и была одобрена локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены пациенты с ГКМП (n=48), из них 28 (57%) мужчин, средний возраст соста-

Таблица 1. Демографическая характеристика участников исследования

Показатель	Группа ГКМП (n=48)	Группа контроля (n=33)	p
Пол мужской, n (%)	28 (57)	15 (45)	0,33
Возраст, годы	54,3±13,6	58,2±8,8	0,55
ИМТ, кг/м ²	28,8±5,1	26,05±3,9	0,02

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ИМТ – индекс массы тела; p – достоверность различий, оценена с помощью t-критерия Стьюдента и критерия хи-квадрат.

вил 54,3±13,6 года. Группу контроля составили пациенты без ССЗ (n=33), из них 15 (45%) мужчин, средний возраст составил 58,2±8,8 года. Пациенты со злокачественными новообразованиями, тяжелыми нарушениями функции печени, почек и легких были исключены из исследования. Всем пациентам с ГКМП, включенным в исследование, проведено лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография – ЭхоКГ, холтеровское мониторирование электрокардиограммы). Состояние сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла оценивали с помощью пальцевой ФПГ (аппарат «Ангиоскан-01») и КВК околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01», Россия).

Фотоплетизмография

Первым этапом при проведении ФПГ был анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), впоследствии обработка полученного сигнала позволяет детально оценить структурные изменения стенки крупных сосудов (плечевая артерия) и МЦР: индекс жесткости стенки крупных сосудов (aSI) и индекс резистентности мелких мышечных артерий (RI). ДЭ оценивали при проведении пробы с реактивной гиперемией, результат которой отражен в степени увеличения амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (индекс окклюзии, IO) после ее окклюзии в течение 5 мин посредством сфигмоманометра, времени их запаздывания или по параметру «сдвиг фаз» (shift faze, SF).

Компьютерная видеокапилляроскопия

Перед проведением КВК пациент свободно сидит на стуле в течение 15–20 мин при температуре помещения 22–25 °С. В течение 4 ч обследуемые должны были воздерживаться от курения и потребления кофеина. КВК не проводилась пациентам, в течение последних 2 нед подвергшимся косметическим процедурам, включающим область ногтевого ложа. При проведении КВК кожи дорсальной поверхности II пальца правой руки были измерены структурные параметры: плот-

Таблица 2. Межгрупповое различие структурно-функциональных параметров сосудов по данным ФПГ

Показатель	Референсные значения	Группа ГКМП	Группа контроля	p*
aSI, м/с	<8	8,8 [6,8; 12,2]	7,7 [6,6; 9,1]	0,09
RI, %	<30	32,5 [17,4; 47,9]	31,4 [19,2; 44]	0,95
Результаты пробы с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)				
IO (индекс окклюзии)	>2,0	1,3 [1,1; 1,5]	1,8 [1,5; 2,7]	<0,001
SF (сдвиг фаз), мс	> 10	4,4 [2,3; 8,6]	8,4 [5,1; 12,1]	0,018

ФПГ – фотоплетизмография; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; aSI – индекс жесткости крупных проводящих артерий; RI – индекс резистентности мелких мышечных артерий; * – статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Манна–Уитни.

Таблица 3. Межгрупповые различия структурно-функциональных параметров сосудов по данным видеокапилляроскопии

Показатель	Референсные значения	Группа ГКМП	Группа контроля	p*
Структурные параметры				
ПКСп, кап/мм ²	53	60 [52,6; 68]	75,8 [60; 87]	0,4
ПКСво, кап/мм ²	87	88 [75; 90]	90 [73; 101]	0,16
Функциональные параметры:				
ПКСрг, кап/мм ²	59	66,3 [55; 72]	86 [68,6; 100]	0,05
ППК, %	92,5±5,3	86,7 [70,9; 104,2]	103 [96; 114]	0,005
ПКВ, %	16,5±7,1	1,7 [– 6,95; 20,3]	18,4 [8,1; 27,4]	0,004

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ПКСрг – плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; * – статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Манна–Уитни.

ность капиллярной сети в покое (ПКСп), определенная путем подсчета количества капилляров на единицу площади (ед/мм²) в области ногтевого ложа, и плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво), при давлении манжеты 60 мм рт. ст. в области запястья в течение 2 мин; функциональные параметры: плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг), процент перфузируемых капилляров (ППК), процент капиллярного восстановления (ПКВ), последние в свою очередь рассчитывались по формулам:

$$\text{ППК} = (\text{ПКСрг} / \text{ПКСво}) \times 100\%;$$

$$\text{ПКВ} = (\text{ПКСрг} - \text{ПКСп}) / \text{ПКСво} \times 100\%.$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12.0. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ); данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. При оценке межгруппового различия количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. При анализе количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий U Манна–Уитни, а для качественных данных использовали критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Демографические характеристики участников исследования отражены в табл. 1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты с ГКМП имели более высокий индекс массы тела. По данным ЭхоКГ, у пациентов с ГКМП преобладала необструктивная форма (75% пациентов), отмечен неблагоприятный тип ремоделирования миокарда – концентрическая гипертрофия, градиент давления в выходном тракте ЛЖ составлял 14,2 [8,2; 26,6] мм рт. ст., фракция выброса ЛЖ – 60 [54; 63] %. Миоэктопия в анамнезе отмечена у 7 (14%) пациентов. У 30% пациентов с ГКМП имелись фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса по классификации NYHA, приведшие к острому нарушению мозгового кровообращения у 8 (22%). Синкопальные состояния наблюдались у 17% пациентов с ГКМП, у 50% пациентов определен высокий риск внезапной сердечной смерти, в связи с чем у 3 (8%) пациентов установлен электрокардиостимулятор, а у 2 (5%) имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Более 50% пациентов с ГКМП получали бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

Результаты структурных и функциональных изменений сосудов в исследуемых группах

Результаты межгруппового различия структурно-функциональных параметров сосудов крупного калибра и МЦР при использовании ФПГ представлены в табл. 2.

Обнаружено повышение индекса aSI – 8,8 [6,8; 12,2] и индекса RI – 32,5 [17,4; 47,9] в группе ГКМП по сравнению с группой контроля – 7,7 [6,6; 9,1] и 31,4 [19,2; 44] соответственно, однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости. Таким образом, в группе ГКМП отмечена повышенная жесткость как крупных сосудов, так и сосудов МЦР. При оценке функциональных параметров выявлено, что индекс окклюзии (IO) в группе ГКМП статистически значимо снижен и составил 1,3 [1,1; 1,5] в сравнении с 1,8 [1,5; 2,7] в группе контроля ($p < 0,001$). Отмечено снижение уровня сдвига фаз (SF) в группе ГКМП – 4,4 [2,3; 8,6] по сравнению с группой контроля – 8,4 [5,1; 12,1] ($p = 0,018$).

Результаты оценки межгруппового различия структурно-функциональных параметров сосудов МЦР отражены в табл. 3. В ходе исследования обнаружены выраженная дисфункция капилляров у пациентов с ГКМП, отраженная в снижении как структурных, так и функциональных показателей по сравнению с группой контроля: снижение ПКСп, ПКСво в группе ГКМП – 60 [52,6; 68] и 88 [75; 90] соответственно по сравнению с группой контроля – 75,8 [60; 87] и 90 [73; 101]; снижение ПКСрг, ППК и ПКВ в группе ГКМП – 66,3 [55; 72], 86,7 [70,9; 104,2] и 1,7 [–6,95; 20,3] соответственно по сравнению с группой контроля – 86 [68,6; 100], 103 [96; 114] и 18,4 [8,1; 27,4], достигнуто статистически значимое различие по уровню ППК и ПКВ ($p < 0,005$ и $p < 0,004$ соответственно).

Обсуждение

По результатам проведенной пальцевой ФПГ у пациентов с ГКМП обнаружена повышенная жесткость сосудов разного калибра, а также выраженная ДЭ, подтвержденная статистически значимым снижением индекса окклюзии (IO) и сдвига фаз (SF). Полученные данные согласуются с результатами исследования E. Fernlund и соавт. [16], тем не менее следует отметить, что оценка ДЭ проводилась с применением лазерной доплеровской флоуметрии с фармакологическими пробами (ацетилахлин, нитропруссид натрия). Известно, что повышенная жесткость сосудов считается отличительным признаком сосудистого старения, а данный процесс, в свою очередь, прогрессивно индуцирует ДЭ, даже в отсутствие ССЗ или модифицируемых факторов риска развития ССЗ [17, 18]. Однако, несмотря на имеющиеся данные об оксидативном повреждении эндотелия при сосудистом старении, остается неясной причина пускового механизма усиления данного процесса [17].

При оценке состояния МЦР кожи пальца с применением КВК у пациентов с ГКМП нами впервые обнаружено статистически значимое снижение показателей,

отображающих структурно-функциональные изменения. Примечательно, что в ряде исследований различных ССЗ оценка периферического МЦР отражает изменения, происходящие в микроциркуляции коронарного русла [19, 20]. Кроме того, оценка капиллярного русла ногтевого ложа с применением КВК у пациентов с системной склеродермией достоверно ассоциирована с коронарной микроваскулярной дисфункцией, выявленной во время трансторакальной ЭхоКГ в виде снижения коронарного резерва перфузии [21]. Известно, что у пациентов с ГКМП снижен коронарный резерв перфузии [7], и это служит субстратом для миокардиальной ишемии, которая зачастую возникает у больных с ГКМП без клинических симптомов [7, 9, 22, 23]. Степень коронарной микрососудистой дисфункции является сильным и независимым предиктором клинического ухудшения и смерти [9, 10]. Таким образом, изменения на уровне периферического МЦР, выявленные при КВК и ФПГ, возможно, могут свидетельствовать о ДЭ в коронарном русле. Более того, данные методы позволят начать своевременную терапию, направленную на улучшение функции эндотелия. Важно отметить имеющиеся ограничения в данной работе в виде относительно небольшой выборки обследованных пациентов. Следует также упомянуть, что оценка эндотелий-независимой дилатации не проводилась, поэтому не исключено, что пациенты с ГКМП могут иметь первичный дефект вазомоторной функции гладкой мускулатуры, который способствует нарушению вазодилатации.

Заключение

Микроваскулярная дисфункция и повышенная жесткость сосудов являются важной патофизиологической составляющей гипертрофической кардиомиопатии. Наше исследование продемонстрировало структурные и функциональные изменения периферических сосудов различного калибра. Данные изменения периферического микроциркуляторного русла у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, вероятно, отражают изменения, происходящие в коронарных артериях, следовательно, применение компьютерной видеокапилляроскопии и пальцевой фотоплетизмографии позволит недорого, просто и неинвазивно оценить дисфункцию эндотелия. Несмотря на обилие современных познаний о нарушении микроциркуляции, необходимы дальнейшие исследования, которые бы позволили определить связь между микроваскулярной дисфункцией, ишемией, фиброзом и прогнозом, поскольку данные процессы могут поддаваться лечению.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.06.2021

1. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical Recommendation. Hypertrophic cardiomyopathy. I42.1/I42.2. 2020. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Гипертрофическая кардиомиопатия. I42.1/I42.2. 2020. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf]
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533–57. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000938
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
4. Bick AG, Flannick J, Ito K, Cheng S, Vasan RS, Parfenov MG et al. Burden of Rare Sarcomere Gene Variants in the Framingham and Jackson Heart Study Cohorts. *The American Journal of Human Genetics*. 2012;91(3):513–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.07.017
5. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
6. Maron BJ, Maron MS, Maron BA, Loscalzo J. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1978–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.061
7. Konst RE, Guzik TJ, Kaski J-C, Maas AHEM, Elias-Smale SE. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):817–28. DOI: 10.1093/cvr/cvaa009
8. Johansson B, Möner S, Waldenström A, Stål P. Myocardial capillary supply is limited in hypertrophic cardiomyopathy: A morphological analysis. *International Journal of Cardiology*. 2008;126(2):252–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.003
9. Olivetto I, Girolami F, Sciagrà R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM et al. Microvascular Function Is Selectively Impaired in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Sarcomere Myofilament Gene Mutations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(8):839–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.018
10. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriaci G, Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(11):1027–35. DOI: 10.1056/NEJMoa025050
11. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyn dall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1747–55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
12. Ciaffai J, Ajasllari N, Mancarella L, Brusi V, Meliconi R, Ursini F. Nailfold capillaroscopy in common non-rheumatic conditions: A systematic review and applications for clinical practice. *Microvascular Research*. 2020;131:104036. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104036
13. Sirufo MM, Bassino EM, De Pietro F, Ginaldi L, De Martinis M. Nailfold capillaroscopy: Clinical practice in non-rheumatic conditions. *Microvascular Research*. 2021;134:104122. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104122
14. Safonova J.I., Kozhevnikova M.V., Danilovskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Zektser V.Yu., Shchendrygina A.A. et al. Positive Effects of Perindopril on Microvascular Vessels in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2020;60(8):65–70. [Russian: Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Даниловская Ю.А., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Щендрыгина А.А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(8):65–70]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1216
15. Zhito A.V., Iusupova A.O., Kozhevnikova M.V., Shchendrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease Including Those with Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2020;60(4):24–30. [Russian: Жито А.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Белевков Ю.Н. Е-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(4):24–30]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1066
16. Fernlund E, Gyllenhammar T, Jablonowski R, Carlsson M, Larsson A, Årnlöv J et al. Serum Biomarkers of Myocardial Remodeling and Coronary Dysfunction in Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Young. *Pediatric Cardiology*. 2017;38(4):853–63. DOI: 10.1007/s00246-017-1593-x
17. Laina A, Stellos K, Stamatiopoulos K. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. *Experimental Gerontology*. 2018;109:16–30. DOI: 10.1016/j.jexger.2017.06.007
18. Dall'Olio L, Curti N, Remondini D, Safi Harb Y, Asselbergs FW, Castellani G et al. Prediction of vascular aging based on smartphone acquired PPG signals. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19756. DOI: 10.1038/s41598-020-76816-6
19. Katunaric B, Cohen KE, Beyer AM, Gutterman DD, Freed JK. Sweat the small stuff: The human microvasculature and heart disease. *Microcirculation*. 2021;28(3):e12658. DOI: 10.1111/micc.12658
20. Sheikh AR, Difiore D, Rajendran S, Zeitz C, Beltrame J. 1346Laser doppler assessment of dermal microcirculatory endothelial function in patients with angina and non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2018;39(Suppl 1):1346. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.1346
21. Zanatta E, Famoso G, Boscaïn F, Montisci R, Pigatto E, Polito P et al. Nailfold avascular score and coronary microvascular dysfunction in systemic sclerosis: A newsworthy association. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(2):177–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.09.002
22. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buros J, Gibson CM, Olivetto I et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype Revisited After 50 Years With Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):220–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.006
23. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: Pathologic evidence of myocardial ischemia. *Human Pathology*. 2000;31(8):988–98. DOI: 10.1053/hupa.2000.16659

Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Меркулова И.Н., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Сухинина Т.С., Барышева Н.А., Староверов И.И.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ПРОСТРАНСТВЕННОГО И ФРОНТАЛЬНОГО УГЛОВ QRS-T У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПЕРЕДНЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Цель	Определить наличие связи каких-либо клинических, эхокардиографических и коронарографических факторов с увеличением пространственного угла QRS-T (sQRS-T) и фронтального угла QRS-T (fQRS-T) у больных инфарктом миокарда передней локализации.
Материал и методы	В исследование было включено 137 больных в возрасте 62 [53; 72] лет, находившихся на лечении в ИКК им. А. Л. Мясникова с диагнозом «острый инфаркт миокарда передней локализации». fQRS-T вычислялся, как модуль разницы между осью комплекса QRS и осью зубца Т во фронтальной плоскости. sQRS-T вычисляли, как пространственный угол между интегральными векторами QRS и Т с использованием синтезированной векторкардиограммы.
Результаты	Значения fQRS-T в группе (медиана [25-й; 75-й перцентиль]) составили 81 [37; 120]°, значения sQRS-T составили 114 [80; 141]°. Коэффициент корреляции между значениями fQRS-T и sQRS-T составил 0,41 ($p < 0,001$). fQRS-T имел слабые, но статистически значимые корреляционные связи с возрастом больных ($r = 0,28$; $p = 0,001$), фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, $r = -0,22$; $p = 0,01$) и скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,32$; $p = 0,0002$). sQRS-T имел слабые, но статистически значимые корреляционные связи с конечным диастолическим размером левого желудочка ($r = 0,24$; $p = 0,0048$), ФВ ЛЖ ($r = -0,28$; $p = 0,0009$) и числом пораженных сегментов по данным эхокардиографии ($r = 0,27$; $p = 0,002$). Значения fQRS-T были статистически значимо больше при наличии сопутствующей артериальной гипертензии. Значения sQRS-T были статистически значимо больше при наличии в анамнезе хронической сердечной недостаточности. Значения как fQRS-T, так и sQRS-T нарастали по мере увеличения числа пораженных сосудов и класса острой сердечной недостаточности по Killip.
Заключение	У больных, перенесших острый инфаркт миокарда передней локализации, увеличение fQRS-T и sQRS-T сопряжено с более тяжелым поражением коронарного русла, снижением ФВ ЛЖ и, соответственно, более тяжелым клиническим течением заболевания.
Ключевые слова	Угол QRS-T; инфаркт миокарда; синтезированная векторкардиограмма
Для цитирования	Sakhnova T. A., Blinova E.V., Merkulova I.N., Shakhnovich R.M., Zhukova N.S., Sukhinina T.S. et al. Factors associated with an increase in spatial and frontal QRS-T angles in patients with anterior myocardial infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(12):22–30. [Russian: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Меркулова И.Н., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Сухинина Т.С. и др. Факторы, связанные с увеличением пространственного и фронтального углов QRS-T у больных инфарктом миокарда передней локализации. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):22–30]
Автор для переписки	Сахнова Тамара Анатольевна. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru

Введение

Совершенствование методов стратификации риска имеет важное значение для определения стратегии лечения больных как хронической ишемической болезнью сердца, так и острым коронарным синдромом. Применение в этих целях такого недорогого и широкодоступного метода как электрокардиография может оказаться достаточно перспективным. К прогностическим показателям электрокардиограммы, привлекающим в последние годы все большее внимание исследователей, относятся, в частности, «пространственный угол QRS-T» (sQRS-T) и «фронтальный угол QRS-T» (fQRS-T), отражающие расхождение в пространстве векторов де- и реполяризации желудочков [1].

В ряде исследований показано, что увеличение fQRS-T является независимым прогностическим критерием сердечно-сосудистой и общей смертности в раннем [2, 3] и отдаленном [3–6] периодах у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) как с подъемом сегмента ST (STEMI), так и без подъема сегмента ST (NSTEMI).

Какие факторы влияют на величину fQRS-T у больных ИМ, и, соответственно, какие вмешательства могли бы улучшить прогноз больных ИМ с увеличенным fQRS-T, пока недостаточно ясно.

При сопоставлении fQRS-T с данными однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с перенесенным ИМ передней локализации незави-

симыми детерминантами увеличения fQRS-T были возраст и наличие дефекта перфузии миокарда [7]. Однако у больных с нижним ИМ связи между fQRS-T и дефектом перфузии миокарда выявлено не было [8].

У пациентов с ИМ в анамнезе fQRS-T имел отрицательную корреляционную связь с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при ФВ ЛЖ меньше 50% ($r = -0,5$; $p < 0,01$), однако такая связь отсутствовала у больных с ФВ ЛЖ больше 50% [9].

У больных со STEMI при сопоставлении fQRS-T с данными магнитно-резонансной томографии была выявлена связь fQRS-T с ФВ ЛЖ и с размером инфаркта [10]. У пациентов со STEMI [11] и NSTEMI [12] была продемонстрирована связь увеличения fQRS-T с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла (23 и более баллов по шкале SYNTAX).

В нашей предыдущей работе у больных, перенесших острый ИМ нижней локализации, увеличение fQRS-T и sQRS-T было сопряжено с более тяжелым поражением коронарного русла, снижением ФВ ЛЖ и, соответственно, более тяжелым клиническим течением заболевания [13].

Целью данной работы было определить наличие связи каких-либо клинических, эхокардиографических и коронарографических факторов с увеличением sQRS-T и fQRS-T у больных ИМ передней локализации.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Из медицинской информационной системы были отобраны истории болезни пациентов, находившихся в 2016–2017 гг. на лечении в ИКК им. А. А. Мясникова с диагнозом «острый ИМ передней локализации».

В исследование включались пациенты, у которых в медицинской информационной системе имелись цифровая электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, зарегистрированная перед выпиской из стационара, данные эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и коронарографии (КГ).

В исследование не включались пациенты с искусственным ритмом желудочков и с полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

В исследование было включено 137 больных: 107 (78%) мужчин и 30 (22%) женщин, медиана возраста и межквартильный размах составили 62 [53; 72] года.

Для оценки выраженности острой сердечной недостаточности (ОСН) в остром периоде ИМ использовалась классификация Killip.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Dietin Renal Disease). ХБП классифицировали в соответствии с рекомендациями [14].

Электрокардиография

Цифровые ЭКГ в 12 отведениях регистрировались и обрабатывались с помощью компьютерного электрокардиографа с программным обеспечением Easy ECG (Атес Медика, Россия). В данном исследовании анализировались ЭКГ, зарегистрированные в подостром периоде ИМ (на 9 [7; 11] день от его развития) перед выпиской пациента из стационара.

fQRS-T вычислялся, как модуль разницы между осью QRS и осью T во фронтальной плоскости. При его значении больше 180° значение угла fQRS-T приводилось к минимальному путем вычитания из 360° . sQRS-T вычисляли, как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T, рассчитанными с использованием синтезированной векторкардиограммы.

Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе Vivid 9 (США) в соответствии с рекомендациями по количественной оценке камер сердца у взрослых. Для вычисления ФВ ЛЖ использовался биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме. Для оценки нарушений локальной сократимости миокарда использовали 16-сегментную модель левого желудочка.

Коронарография

Коронарографию (КГ) выполняли на ангиографическом комплексе Philips, Allura Xper FD 10 (Нидерланды) с использованием радиального доступа. Значимым стенозом ствола левой коронарной артерии считали сужение более 50% диаметра просвета, остальных крупных эпикардиальных коронарных артерий и их ветвей 1 порядка – более 70%.

В день госпитализации все больные подписывали согласие на проведение лечебно-диагностических процедур, включая регистрацию ЭКГ, и обработку персональных данных, подписывали «Информированное добровольное согласие на медицинские вмешательства». Кроме того, перед проведением КГ пациенты подписывали информированное согласие именно на это исследование. У каждого больного выполнялись только те процедуры, которые были показаны в связи с его заболеванием.

Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовалось программное обеспечение MedCalc, версия 12.7.8 (MedCalc Software BVBA, Остенде, Бельгия). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили); качественные переменные представлены в абсолютных и от-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		Значение
Время до поступления в стационар, часы*		3 [2; 7]
Класс ОСН по Killip	I, n (%)	99 (72)
	II, n (%)	21 (15)
	III, n (%)	17 (13)
АГ, n (%)		106 (77)
ХСН, n (%)		18 (13)
СД, n (%)		26 (19)
ПИКС, n (%)		23 (17)
Ожирение, n (%)		9 (6,6)
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)		8 (5,8)
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)		12 (8,8)
КДР ЛЖ, мм		53 [51;57]
ТМЖП, мм		11 [10; 11,5]
ТЗСАЖ, мм		10 [10; 11]
ФВ ЛЖ, %		47 [42;55]
Число пораженных сегментов по ЭхоКГ		4 [2;5]
Наличие зон дискинеза, n (%)		18 (13)
Число пораженных сосудов	1, n (%)	56 (41)
	2, n (%)	33 (24)
	>2, n (%)	48 (35)
Инфаркт-связанная артерия	ПНА (проксимальный сегмент), n (%)	78 (57)
	ПНА (средний сегмент), n (%)	53 (38,7)
	ДА, n (%)	5 (3,6)
	ОА, n (%)	1 (0,7)
Поражение ствола левой коронарной артерии, n (%)		18 (13)
Спонтанная реперфузия, n (%)		9 (6,6)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		87 [72;99]
ХБП	II стадия, n (%)	59 (43)
	III стадия, n (%)	14 (10)
	IV стадия, n (%)	3 (2)

* – соответствует периоду времени от возникновения симптомов ОКС до госпитализации.

ОСН – острая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСАЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПНА – передняя нисходящая артерия, ДА – диагональная артерия, ОА – огибающая артерия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

носительных величинах. Для оценки различий двух независимых количественных переменных использовался критерий Манна–Уитни, для качественных переменных – метод хи-квадрат; для анализа четырехпольных таблиц в случае значений ожидаемого явления менее 10 применялся двусторонний точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи между переменными проводился корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Значения fQRS-T в группе составили 81 [37; 120]°. Значения fQRS-T у женщин 105 [49;137]° оказались достоверно больше, чем у мужчин 70 [35;114]°, $p=0,047$.

Значения sQRS-T в группе составили 114 [80; 141]°. Достоверных различий sQRS-T в зависимости от пола обнаружено не было, хотя имелась тенденция к его более высоким значениям у мужчин 117 [86;143]°, у женщин 98 [74;126]°, $p=0,12$. Коэффициент корреляции между fQRS-T и sQRS-T составил 0,41 ($p < 0,001$).

Были выявлены слабые, но достоверные корреляционные связи fQRS-T с возрастом больных ($r=0,28$; $p=0,001$), с ФВ ЛЖ ($r=-0,22$; $p=0,01$) и с СКФ ($r=-0,32$; $p=0,0002$). Также были выявлены слабые, но достоверные корреляционные связи sQRS-T с конечным диастолическим размером левого желудочка (КДР ЛЖ) ($r=0,24$; $p=0,0048$), ФВ ЛЖ ($r=-0,28$; $p=0,0009$) и с числом пораженных сегментов по данным ЭхоКГ ($r=0,27$; $p=0,002$).

Значения fQRS-T были достоверно больше при наличии сопутствующей артериальной гипертензии (91 [42;131]°, без артериальной гипертензии 38 [21;97]°, $p=0,004$, а также при наличии снижения СКФ (меньше 90 мл/мин/1,73 м²) 100 [52;133]°, при СКФ 90 и больше мл/мин/1,73 м² 49 [27;92]°, $p=0,0001$. Имелась тенденция к более высоким значениям fQRS-T при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), зон дискинеза на ЭхоКГ и поражении ствола левой коронарной артерии по сравнению с отсутствием этих состояний, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

Значения sQRS-T были достоверно больше при наличии в анамнезе ХСН 138 [93;148]°, без ХСН 110 [78;136]°, $p=0,04$. Имелась тенденция к более высоким значениям sQRS-T при наличии сахарного диабета, ПИКС и поражении ствола левой коронарной артерии по сравнению с отсутствием этих состояний, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

Имелась тенденция к более низким значениям как fQRS-T, так и sQRS-T при наличии спонтанной реперфузии, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

Не было выявлено статистически значимых различий ни fQRS-T, ни sQRS-T у больных с поражением проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) по сравнению с поражением среднего сегмента ПНА. Значения как fQRS-T, так и sQRS-T нарастали по мере увеличения числа пораженных сосудов и класса ОСН по Killip (данные представлены в таблице 2).

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ¹

ТЕПЕРЬ
В НОВОЙ
УПАКОВКЕ



Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений²

Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты³

Защита желудка благодаря антациду в составе¹

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РУ П № 013875/01 от 25.12.07.

2. Консенсус экспертов по антитромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.

3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь, 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

101029. Дата выпуска: декабрь 2021

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA

Таблица 2. Значения fQRS-T и sQRS-T в зависимости от числа пораженных сосудов и класса ОЧН по Killip

Параметр	fQRS-T	p	sQRS-T	p
Число пораженных сосудов	1	0,005	98 [68; 134]°	0,01
	>1		122 [90; 146]°	
	1–2	0,004	102 [74; 135]°	0,01
	>2		125 [102; 147]°	
Класс ОЧН по Killip	I	0,03	110 [74; 135]°	0,025
	II–III		132 [90; 156]°	
	I–II	0,04	110 [78; 137]°	0,07
	III		139 [97; 158]°	

ОЧН – острая сердечная недостаточность, fQRS-T – фронтальный угол QRS-T, sQRS-T – пространственный угол QRS-T.

Характеристики пациентов со значениями fQRS-T и sQRS-T выше и ниже 75-й перцентили приведены в таблице 3.

При сравнении групп пациентов с значениями fQRS-T и sQRS-T выше и ниже медианы оказалось, что больные с fQRS-T $\geq 81^\circ$ были старше – 65 [56; 80] лет, при fQRS-T $< 81^\circ$ – 60 [49; 66] лет, $p=0,003$; чаще имели многососудистое поражение (35 (51%) случаев и 13 (19%) случаев, соответственно, $p=0,0003$), а также имели более низкую СКФ (79 [67; 91] мл/мин/1,73 м² и 94 [80; 101] мл/мин/1,73 м², соответственно, $p=0,0001$). Пациенты с sQRS-T $\geq 114^\circ$ чаще имели многососудистое поражение (31 (44%) случаев, при sQRS-T $< 114^\circ$ 17 (25%) случаев, $p=0,03$), у них был больше КДР ЛЖ (54 [51; 58] мм и 53 [51; 55] мм, соответственно, $p=0,03$), больше число пораженных сегментов (4 [4; 6] и 4 [2; 5] соответственно, $p=0,02$) и меньше ФВ ЛЖ (45 [42; 50] % и 50 [42; 60] % соответственно, $p=0,03$).

Клинические примеры

1. Больной с высокими значениями fQRS-T и sQRS-T

На рис. 1 представлена ЭКГ больного 37 лет, зарегистрированная на 8-й день после острого ИМ передней локализации (от 20.02.2017).

Диагноз: ишемическая болезнь сердца, ИМ нижней локализации, ангиопластика со стентированием ПНА и правой коронарной артерии от 14.08.16. Рестеноз в ранее установленном стенте в ПНА, ангиопластика со стентированием ПНА от 09.10.16. ИМ с подъемом сегмента

Рисунок 1. ЭКГ больного 37 лет на 8-й день после развития острого ИМ передней локализации. fQRS-T 160°, sQRS-T 174°



Рисунок 2. ЭКГ больного 40 лет на 12-й день после развития острого ИМ. fQRS-T 38°, sQRS-T 90°



ST, ангиопластика ПНА от 10.11.16. ИМ и ангиопластика ПНА от декабря 2016. ИМ с подъемом сегмента ST передней локализации, ангиопластика ПНА в месте ранее установленного стента от 20.02.17. Острая сердечная недостаточность Killip II.

КГ: ПНА, в среднем сегменте ранее установленный стент окклюзирован (тромбоз). Диагональная артерия

Рисунок 3. ЭКГ больного 70 лет на 9-й день после развития острого ИМ. $fQRS-T$ 119°, $sQRS-T$ 147°

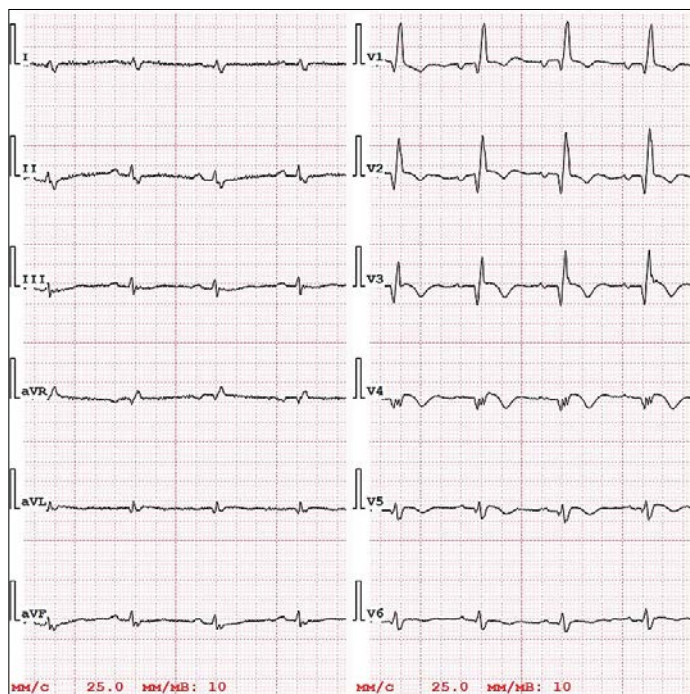
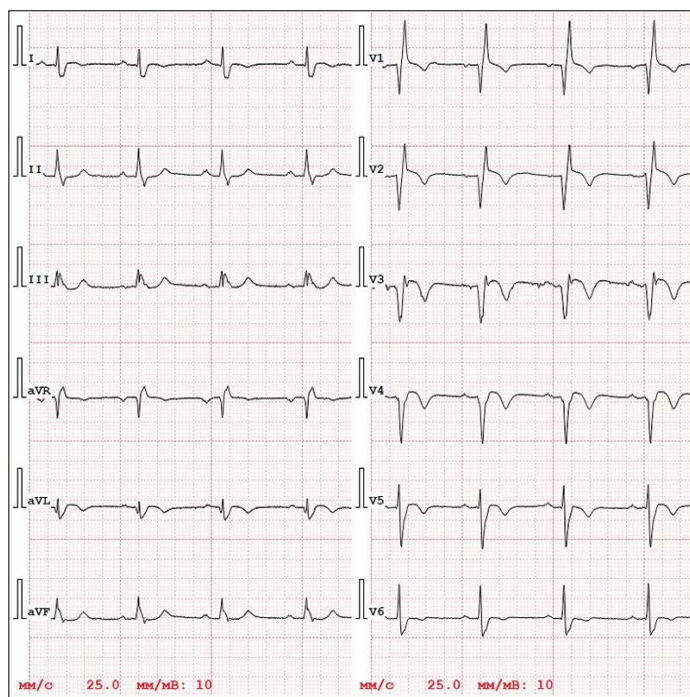


Рисунок 4. ЭКГ больного 45 лет на 6-й день после развития острого ИМ. $fQRS-T$ 31°, $sQRS-T$ 29°



в устье стенозирована на 90%. Огибающая артерия в средней трети стенозирована на 30%. Правая коронарная артерия в проксимальной трети стенозирована на 30%.

ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,1 см; ФВ ЛЖ 45%. Гипоакинез апикального, среднего сегментов межжелудочковой перегородки, передней, передне-перегородочной областей. СКФ 117 мл/мин/1,73 м².

2. Больной с относительно низкими значениями $fQRS-T$ и $sQRS-T$

На рис. 2 представлена ЭКГ больного 40 лет, зарегистрированная на 12-й день после острого ИМ.

Диагноз: ишемическая болезнь сердца. ИМ передней локализации, ангиопластика со стентированием ПНА от 05.06.16. Острая сердечная недостаточность Killip I.

КГ: ПНА, в среднем сегменте окклюзирована. Огибающая артерия – ряд стенозов на 30%. Правая коронарная артерия в среднем сегменте стенозирована на 60%.

ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,1 см. ФВ ЛЖ 50%. Гипокинез верхушечных сегментов всех стенок, среднего сегмента перегородки и передней стенки.

Стресс-ЭхоКГ: Проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная. СКФ 100 мл/мин/1,73 м².

3. Больной с блокадой правой ножки пучка Гиса и высокими значениями $fQRS-T$ и $sQRS-T$

На рис. 3 представлена ЭКГ больного 70 лет, зарегистрированная на 9-й день после острого ИМ

Диагноз: ишемическая болезнь сердца. ИМ передней локализации, ангиопластика и стентирование ПНА от 13.03.16. Острая сердечная недостаточность Killip III. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. ХБП 3-й стадии. Блокада правой ножки пучка Гиса. Хронический бронхит.

КГ: ПНА в устье окклюзирована. Правая коронарная артерия в дистальном сегменте стенозирована на 80%.

ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,0 см; ФВ ЛЖ 42%. Акинез апикальных, средних сегментов передней, передне-перегородочной стенок левого желудочка с переходом на апикальный, частично средний сегмент боковой стенки, апикальный сегмент нижней стенки. Признаки повышения давления в легочной артерии.

СКФ 50 мл/мин/1,73 м².

4. Больной с блокадой правой ножки пучка Гиса и низкими значениями $fQRS-T$ и $sQRS-T$

На рис. 4 представлена ЭКГ больного 45 лет, зарегистрированная на 6-й день после острого ИМ.

Диагноз: ишемическая болезнь сердца. ИМ передней локализации, ангиопластика со стентированием ПНА от 16.06.16. Блокада правой ножки пучка Гиса. Острая сердечная недостаточность Killip I. Хронический бронхит.

КГ: ПНА в проксимальном сегменте окклюзирована.

ЭхоКГ: КДР ЛЖ 4,6 см; ФВ ЛЖ 52%. Гипо-акинезия верхушечных и средних сегментов межжелудочковой перегородки и передне-перегородочной стенки левого желудочка. СКФ 106 мл/мин/1,73 м².

Обсуждение

В современных условиях совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска приобретает все

Таблица 3. Характеристики пациентов со значениями fQRS-T и sQRS-T выше и ниже 75-й перцентили

Параметр		fQRS-T, >120° n=34	fQRS-T, ≤120° n=103	P	sQRS-T, >141° n=34	sQRS-T, ≤141° n=103	P
Мужской пол, n (%)		23 (68)	84 (82)	0,14	28 (82)	79 (75)	0,65
Возраст		64 [57;80]	62 [50;72]	0,048	64 [57;81]	62 [52;71]	0,05
АГ, n (%)		31 (91)	75 (73)	0,032	29 (85)	77 (75)	0,29
ХСН, n (%)		7 (21)	11 (11)	0,15	8 (24)	10 (10)	0,07
СД, n (%)		7 (21)	19 (18)	0,80	10 (29)	16 (16)	0,08
ПИКС, n (%)		6 (18)	17 (17)	0,91	7 (20)	16 (16)	0,67
Ожирение, n (%)		2 (6)	7 (7)	0,83	3 (9)	6 (6)	0,69
Время до поступления, ч		3 [2; 6]	3 [2;7]	0,89	3 [2; 5]	4 [2; 8]	0,41
ИСА	ПНА (проксимальный сегмент), n (%)	17 (50)	61 (60)	0,53	20 (59)	58 (56)	0,95
	ПНА (средний сегмент), n (%)	16 (47)	37 (36)		13 (38)	40 (40)	
	Другие, n (%)	1 (3)	4 (4)		1 (3)	4 (4)	
СР, n (%)		1 (3)	8 (8)	0,45	1 (3)	8 (8)	0,45
Поражение ствола ЛКА, n (%)		5 (15)	13 (13)	0,77	8 (24)	10 (10)	0,07
Класс Killip	I, n (%)	24 (70)	75 (73)	0,89	19 (56)	80 (78)	0,03
	II, n (%)	5 (15)	16 (15)		7 (21)	14 (14)	
	III, n (%)	5 (15)	12 (12)		8 (23)	9 (8)	
Число пораженных сосудов	1, n (%)	10 (29)	46 (45)	0,1	8 (23,5)	48 (47)	0,02
	2, n (%)	7 (21)	26 (25)		8 (23,5)	25 (24)	
	>2, n (%)	17 (50)	31 (30)		18 (53)	30 (29)	
РПС, n (%)		2 (6)	6 (6)	1,00	2 (6)	6 (6)	1,00
КДР ЛЖ, мм		53 [51; 57]	53 [51; 56]	0,61	56 [52; 59]	53 [51; 55]	0,007
ТМЖП, мм		11 [10,8; 13]	10,5 [10; 11]	0,004	10,3 [10; 11,4]	11 [10; 11,5]	0,51
ТЗСАЖ, мм		10 [10; 11,2]	10 [9,8; 11]	0,11	10 [10; 11]	10 [10; 11]	0,81
ФВ ЛЖ, %		47 [42; 50]	47 [42; 56]	0,68	44 [41; 47]	49 [42;57]	0,004
Число пораженных сегментов по данным ЭхоКГ		4 [3; 6]	4 [2; 5]	0,71	5 [4; 6]	4 [2; 5]	0,016
Дискинез, n (%)		5 (15)	13 (13)	0,98	7 (20)	11 (11)	0,23
БПНПГ, n (%)		2 (6)	10 (10)	0,73	2 (6)	10 (10)	0,73
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		80 [69; 88]	90 [73; 101]	0,016	77 [47; 96]	89 [76; 101]	0,008
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	>90, n (%)	8 (23)	53 (51)	0,018	12 (35)	49 (47,5)	0,002
	60–89, n (%)	20 (59)	39 (38)		12 (35)	47 (45,5)	
	<60, n (%)	6 (18)	11 (11)		10 (30)	7 (7)	

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ИСА – инфаркт-связанная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, СР – спонтанная реперфузия, ЛКА – левая коронарная артерия, РПС – ранняя постинфарктная стенокардия, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСАЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, fQRS-T – фронтальный угол QRS-T, sQRS-T – пространственный угол QRS-T.

большее значение для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [15].

В то же время, как указывается в современных клинических рекомендациях [16], у пациентов ИМ с подъемом сегмента ST, несмотря на существование многочисленных шкал оценки риска неблагоприятных исходов (GRACE, TIMI, DYNAMIC TIMI, CADILLAC, PAMI, Zwolle), рутинная стратификация риска с помощью этих шкал не рекомендуется из-за отсутствия эффективных подходов к лечению, основанных на результатах стратификации. Индивидуальный риск неблагоприятного исхода определяется возрастом пациента, локализацией и распространенностью ИМ, тяжестью поражения коронарного русла, своевремен-

ностью и полноценностью реперфузии, наличием осложнений, а также наличием нарушенной функции почек и сахарного диабета.

Увеличение fQRS-T у больных с острым ИМ является независимым прогностическим критерием сердечно-сосудистой и общей смертности как в раннем [2, 3], так и в отдаленном [3–6] периодах ИМ. Однако какие факторы влияют на величину fQRS-T у больных ИМ, пока недостаточно ясно.

Более точное понимание патогенеза изменений прогностически значимых показателей у больных ИМ (особенно точных количественных показателей, пригодных для оценки в динамике) потенциально могло бы позволить использовать такие показатели не только в качестве дополнительных

показаний к определенным видам лечения, но и для оценки эффективности проводимой терапии.

Данное исследование является логическим продолжением нашей предыдущей работы, посвященной изменениям fQRS-T и sQRS-T у больных, перенесших ИМ нижней локализации [13]. По нашим данным у больных с ИМ передней локализации как fQRS-T ($81 [37; 120]^\circ$), так и sQRS-T ($105 [49; 137]^\circ$) оказались намного больше, чем у больных с ИМ нижней локализации (fQRS-T, соответственно, $54 [18; 80]^\circ$; sQRS-T, соответственно, $80 [53; 110]^\circ$). Это совпадает с данными Kurisu S. и соавт. (fQRS-T у больных с наличием в анамнезе ИМ передней локализации $82^\circ \pm 49^\circ$, нижней локализации $27^\circ \pm 22^\circ$) [8]. При этом надо отметить, что в наших группах у пациентов с ИМ передней локализации по сравнению с ИМ нижней локализации по данным ЭхоКГ были больше число пораженных сегментов, КДР ЛЖ и меньше ФВ ЛЖ. У больных с ИМ как передней, так и нижней локализации отмечались слабые, но достоверные корреляционные связи fQRS-T с возрастом пациентов и с ФВ ЛЖ и слабые, но достоверные корреляционные связи sQRS-T с ФВ ЛЖ и с числом пораженных сегментов по данным ЭхоКГ. При этом у больных с ИМ как нижней, так и передней локализации коэффициент корреляции между fQRS-T и sQRS-T составлял 0,35–0,40, то есть эти показатели не были полностью взаимозаменяемыми и несли взаимодополняющую информацию.

Выявленные нами взаимосвязи fQRS-T с ФВ ЛЖ и с многососудистым поражением согласуются с данными других исследователей, которые также отмечали связь увеличения fQRS-T со снижением ФВ ЛЖ [2, 6, 10], наличием многососудистого поражения коронарного русла [4] и высоким числом баллов по шкале SYNTAX [11, 12].

Вопрос о взаимосвязи fQRS-T с СКФ пока остается мало изученным. Более частое наличие в анамнезе ХБП при высоких значениях fQRS-T наблюдалось у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [17], а также у больных с подозрением на острую декомпенсацию ХСН [18]. При этом у больных тяжелой ХБП увеличение fQRS-T было сопряжено с более высокими значениями конечного диастолического объема левого желудочка [19], а у больных с терминальной стадией ХБП после трансплантации почки уменьшение fQRS-T через 3 месяца после операции совпадало с уменьшением конечного диастолического объема левого желудочка, а через год после операции – с увеличением ФВ ЛЖ [20]. По-видимому, связь fQRS-T с СКФ носит сложный, многогранный характер, но работ, детально анализирующих эту проблему, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Как видно из приведенных клинических примеров, информация, содержащаяся в значениях fQRS-T и sQRS-T, не всегда совпадает с тем впечатлением об обширности ИМ, которое можно составить, анализируя такие традиционные признаки, как наличие патологических зубцов Q и QS,

смещение сегмента ST и изменение зубцов T. Это касается и пациентов с наличием блокады правой ножки пучка Гиса.

Какие пороговые значения sQRS-T и fQRS-T следует считать оптимальными, пока недостаточно ясно. В зарубежном популяционном исследовании [21] значения 75-го и 95-го перцентиля (которые обычно используют в качестве верхних границ нормы) для fQRS-T составили соответственно 31° и 63° , а для sQRS-T 83° и 114° . Данные о распределении значений этих показателей в российской популяции в доступной литературе пока нет. В клинических исследованиях в зависимости от разных подходов к определению пороговых значений и разных задач исследований верхняя граница fQRS-T варьировала от 42° (граница верхнего терциля показателя у больных с подозрением на NSTEMI) [5] до 104° (граница верхнего терциля показателя у больных с острым коронарным синдромом) [3], причем в обоих этих исследованиях прослеживалась связь увеличения fQRS-T с более высокой 2-летней смертностью. Наиболее часто при исследовании связи fQRS-T со смертностью и с сердечно-сосудистыми осложнениями у больных с разными формами патологии используют границу 90° [1].

В наших группах значения fQRS-T $>80^\circ$ и sQRS-T $>110^\circ$ встречались у четверти больных с ИМ нижней локализации и примерно у половины пациентов с ИМ передней локализации. При этом у больных с ИМ передней локализации связь fQRS-T с возрастом, многососудистым поражением и СКФ, и связь sQRS-T с многососудистым поражением, КДР ЛЖ и ФВ ЛЖ прослеживалась как при относительно низких пороговых значениях (при значениях fQRS-T $>81^\circ$ и sQRS-T $>114^\circ$, то есть, выше медианы), так и при более высоких пороговых значениях (fQRS-T $>120^\circ$ и sQRS-T $>141^\circ$, то есть больше 75-й перцентиля). По-видимому, выработка оптимальных пороговых значений этих показателей требует дальнейших исследований как на более репрезентативных группах больных ИМ, так и на уровне популяции.

Наше небольшое пилотное исследование имело ряд ограничений. Оно носило ретроспективный характер, не проводилась оценка динамики sQRS-T и fQRS-T у больных с острым ИМ, для сопоставления были выбраны только простые и доступные в широкой клинической практике показатели. Тем не менее выявленная нами связь этих электрокардиографических показателей с другими прогностическими неблагоприятными признаками у больных ИМ может послужить стимулом для дальнейших исследований.

Заключение

У больных с ИМ передней локализации, как и нижней локализации, отмечались слабые, но достоверные корреляционные связи fQRS-T с возрастом пациентов и с ФВ ЛЖ и слабые, но достоверные корреляционные свя-

зи sQRS-T с ФВ ЛЖ и с числом пораженных сегментов по данным ЭхоКГ.

У больных с ИМ передней локализации связь fQRS-T с возрастом, многососудистым поражением и СКФ, и связь sQRS-T с многососудистым поражением, КДР ЛЖ и ФВ

ЛЖ прослеживалась как при относительно низких, так и при более высоких пороговых значениях.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blinova E.V., Sakhnova T.A., Yurasova E.S. Diagnostic and prognostic significance of QRS-T angle. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):85–93. [Russian: Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Юрасова Е.С. Диагностическое и прогностическое значение угла QRS-T. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):85–93]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000752
2. Colluoglu T, Tanriverdi Z, Unal B, Ozcan EE, Dursun H, Kaya D. The role of baseline and post-procedural frontal plane QRS-T angles for cardiac risk assessment in patients with acute STEMI. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(5):e12558. DOI: 10.1111/anec.12558
3. Lown MT, Munyombwe T, Harrison W, West RM, Hall CA, Morrell C et al. Association of Frontal QRS-T Angle–Age Risk Score on Admission Electrocardiogram with Mortality in Patients Admitted With an Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(3):307–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.09.014
4. Sawant AC, Bhardwaj A, Srivatsa S, Sridhara S, Prakash MPH, Kanwar N et al. Prognostic value of frontal QRS-T angle in predicting survival after primary percutaneous coronary revascularization/coronary artery bypass grafting for ST-elevation myocardial infarction. *Indian Heart Journal*. 2019;71(6):481–7. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.09.008
5. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J et al. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2019;277:8–15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.040
6. Raposeiras-Roubin S, Virgós-Lamela A, Bouzas-Cruz N, López-López A, Castiñeira-Busto M, Fernández-Garda R et al. Usefulness of the QRS-T Angle to Improve Long-Term Risk Stratification of Patients with Acute Myocardial Infarction and Depressed Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(8):1312–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.01.406
7. Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, Ikenaga H, Ishibashi K, Fukuda Y et al. Myocardial perfusion defect assessed by single-photon emission computed tomography and frontal QRS-T angle in patients with prior anterior myocardial infarction. *Heart and Vessels*. 2019;34(6):971–5. DOI: 10.1007/s00380-018-01330-9
8. Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, Ikenaga H, Ishibashi K, Fukuda Y et al. Effects of Myocardial Perfusion Defect on the Frontal QRS-T Angle in Anterior Versus Inferior Myocardial Infarction. *Internal Medicine*. 2020;59(1):23–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.3348-19
9. Li Y-H, Ren X-J, Han Z-H, Wang Y-L, Wang Y, Zhang J-R et al. Value of the frontal planar QRS-T angle on cardiac dysfunction in patients with old myocardial infarction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2013;6(8):688–92. PMID: 24040478
10. Zadeh B, Wambach JM, Lambers M, Nassenstein K, Jensen CJ, Bruder O. QRS-T-angle in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) - a Comparison with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(15):2264–8. DOI: 10.7150/ijms.44312
11. Dogan A, Kahraman S. Frontal QRS-T angle predicts coronary atherosclerotic burden in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2020; 58:155–9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.11.042
12. Erdogan G, Yontar OC, Yenercag M, Gul S, Arslan U. Frontal QRS-T angle predicts syntax score in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2020; 61:86–91. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.06.008
13. Sakhnova T.A., Blinova E.V., Merkulova I.N., Shakhnovich R.M., Zhukova N.S., Sukhinina T.S. et al. Factors Associated with the Increase in Spatial and Frontal QRS-T Angles in Patients with Inferior Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):76–83. [Russian: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Меркулова И.Н., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Сухинина Т.С. и др. Факторы, связанные с увеличением пространственного и фронтального углов QRS-T у больных инфарктом миокарда нижней локализации. *Кардиология*. 2020;60(11):76–83]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1295
14. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M.Yu. et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89–115. [Russian: Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115]
15. Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2021;93(1):4–6. [Russian: Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):4–6]. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543
16. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
17. Selvaraj S, Ilkhanoff L, Burke MA, Freed BH, Lang RM, Martinez EE et al. Association of the Frontal QRS-T Angle with Adverse Cardiac Remodeling, Impaired Left and Right Ventricular Function, and Worse Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(1):74–82.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2013.08.023
18. Sweda R, Sabti Z, Strebel I, Kozhuharov N, Wussler D, Shrestha S et al. Diagnostic and prognostic values of the QRS-T angle in patients with suspected acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(4):1817–29. DOI: 10.1002/ehf2.12746
19. Kurisu S, Nitta K, Watanabe N, Ikenaga H, Ishibashi K, Fukuda Y et al. Associations of frontal QRS-T angle with left ventricular volume and function derived from ECG-gated SPECT in patients with advanced chronic kidney disease. *Annals of Nuclear Medicine*. 2021;35(6):662–8. DOI: 10.1007/s12149-021-01596-6
20. Jaroszyński A, Furmaga J, Zapolski T, Zaborowski T, Rudzki S, Dąbrowski W. The improvement of QRS-T angle as a manifestation of reverse electrical remodeling following renal transplantation in end-stage kidney disease patients on haemodialysis. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):441. DOI: 10.1186/s12882-019-1624-3
21. Zhang Z, Rautaharju PM, Prineas RJ, Tereshchenko L, Soliman EZ. Electrocardiographic QRS-T angle and the risk of incident silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of Electrocardiology*. 2017;50(5):661–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.05.001

Добровольская С. В., Саидова М. А., Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Терещенко С. Н.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСТРОЙСТВА, МОДУЛИРУЮЩЕГО СЕРДЕЧНУЮ СОКРАТИМОСТЬ, ПО ДАННЫМ НОВОГО НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА АНАЛИЗА РАБОТЫ МИОКАРДА

Цель	Анализ эхокардиографических параметров, отражающих сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ), с использованием новой методики оценки работы миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне модуляции сократимости сердца (МСС).
Материал и методы	Проанализированы стандартные эхокардиографические параметры и показатели деформации и работы миокарда у 66 пациентов (52 мужчин и 14 женщин), медиана возраста больных 60 [54; 66] лет. У 36 пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, у 30 – постоянная. У всех пациентов имелся диагноз ХСН, длительность заболевания составляла 17 [4; 60] мес, продолжительность ФП – 12 [6; 36] мес. Исходная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила 33 [27; 37] %.
Результаты	На фоне МСС в течение года у пациентов статистически значимо увеличилась ФВЛЖ с 33 [27; 37] до 38 [33; 44] % ($p=0,001$). Кроме того, отмечено улучшение глобальной продольной деформации миокарда (с $-6,00 [-8; -4]$ до $-8 [-10; -6]$ %; $p=0,001$) и показателей работы миокарда: эффективности глобальной работы (с 74 [65; 79] до 80 [73; 87] мм рт. ст.%; $p=0,001$), глобальной конструктивной работы (с 699 [516; 940] до 882 [714; 1242] мм рт. ст.%; $p=0,001$), индекса глобальной работы миокарда (с 460 [339; 723] до 668 [497; 943] мм рт. ст.%; $p=0,001$). При сегментарном анализе параметров работы ЛЖ у группы пациентов выявлена положительная динамика конструктивной работы миокарда в области апикального сегмента межжелудочковой перегородки (исходно 844 [614; 1224], после МСС 1027 [800; 1520] мм рт. ст.%; $p=0,05$), среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ (исходно 593 [312; 1000], после МСС 877 [494; 1145] мм рт. ст.%; $p=0,05$).
Заключение	Методика анализа работы миокарда позволяет провести более подробный анализ процессов структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и механизмов влияния на сократительную функцию ЛЖ у пациентов с ХСН. Метод является перспективным и требует дальнейшего изучения в различных клинических ситуациях.
Ключевые слова	2D-эхокардиография; работа миокарда; модуляция сердечной сократимости; хроническая сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий
Для цитирования	Dobrovolskaya S.V., Saidova M.A., Safiullina A.A., Uskach T.M., Tereshchenko S.N. Evaluation of the effectiveness of the chronic heart failure therapy using the device cardiac contractility modulation according to the new non-invasive method of the myocardium work analysis. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(12):31–40. [Russian: Добровольская С.В., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Терещенко С.Н. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):31–40]
Автор для переписки	Добровольская Светлана Валерьевна. E-mail: S_dobrovolskaya@mail.ru

Эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее информативный метод диагностики у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и ее проведение показано всем пациентам для подтверждения данного диагноза [1]. Для оценки глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) всем больным с ХСН проводится расчет фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с использованием метода дисков (по Симпсону) в двух позициях (biplane). При фибрилляции предсердий (ФП) рекомендуется ориентироваться на сред-

нее значение из нескольких циклов. Оценка ФВЛЖ по методике Тейхольца в одномерном режиме является некорректной, особенно у пациентов с зонами нарушения локальной сократимости, и категорически не рекомендуется для использования при оценке систолической функции ЛЖ. Однако методика определения ФВЛЖ имеет ряд недостатков, не всегда позволяющих использовать ее в качестве единственного критерия, отражающего сократимость ЛЖ. Точность измерений при расчете ФВ зависит от многих факторов, таких как качество

визуализации, модель ультразвукового прибора, опыт специалиста, выполняющего исследование. При оценке ФВЛЖ наблюдаются расхождения в измерениях как у одного отдельного специалиста, так и между разными специалистами до 20% и более, что затрудняет оценку систолической функции миокарда ЛЖ в динамике [2]. Существует также ряд гемодинамически обусловленных ситуаций, когда даже адекватно рассчитанная ФВ не может служить маркером клинического состояния пациента. В частности, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тяжелой митральной регургитацией ФВЛЖ долгое время может поддерживаться за счет повышенной преднагрузки в соответствии с законом Франка–Старлинга. Однако в определенный момент наступает резкая декомпенсация с необратимым снижением систолической функции миокарда ЛЖ. И наоборот, у больных с ХСН с нормальной ФВ установлено скрытое нарушение систолической функции миокарда ЛЖ в виде снижения показателей деформации миокарда ЛЖ [3].

В недавно проведенных исследованиях показано, что значения деформации миокарда обладают большей прогностической ценностью, чем ФВ, однако зависимость от постнагрузки ограничивает их использование, например в условиях изменения уровня артериального давления (АД) [4]. В. Lakatos и соавт. [5] в экспериментальных исследованиях показали, что при повышении пред- и постнагрузки показатели глобальной деформации не являются надежным маркером сократительной способности ЛЖ, в то время как индекс глобальной работы миокарда точнее отражает систолическую функцию миокарда ЛЖ при различных гемодинамических состояниях, поскольку для его расчета учитываются значения как деформации, так и уровня давления в полости ЛЖ.

В 2021 г. завершено исследование С.-L. Wang и соавт. [6], в котором впервые была оценена прогностическая значимость индекса глобальной работы миокарда. Исследователи обнаружили корреляцию глобальной работы миокарда и повышенного риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу ХСН. Глобальный индекс работы миокарда показал большую прогностическую ценность по сравнению с ФВ и данными деформации.

Оценка работы миокарда ЛЖ базируется на принципе измерения энергии, потраченной миокардом на сокращение. Поскольку расчет непосредственно силы сокращения является трудновыполнимой задачей, как эквивалент силы, которую преодолевает миокард в процессе сокращения, используется давление в полости ЛЖ. Соответственно площадь петли давление–объем ЛЖ служит показателем региональной работы и отражает потребление миокардом кислорода [7].

В 2012 г. К. Russell и соавт. [8] разработали способ неинвазивной оценки давления в полости ЛЖ на осно-

ве эмпирической нормализованной эталонной кривой, скорректированной с продолжительностью изоволюмического сокращения и фазы изгнания в соответствии с открытием и закрытием створок митрального и аортального клапанов по данным ЭхоКГ. В работе установлена тесная корреляция ($r=0,99$) между областями петли давление–деформация с использованием неинвазивного и инвазивного измерения давления в ЛЖ. Неинвазивный показатель давление–деформация (площадь петли) показал хорошую корреляцию и с региональным метаболизмом глюкозы в миокарде по данным позитронно-эмиссионной томографии ($r=0,81$).

К основным параметрам работы миокарда ЛЖ относятся следующие [9]: эффективность глобальной работы (GWE, global work efficiency) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и утраченной работ ($GCW/[GCW + GWW]$, %); глобальная конструктивная работа (GCW, global constructive work) – работа, затраченная на изгнание крови из желудочка во время систолы (мм рт.ст.%); глобальная утраченная работа (GWW, global wasted work) – выполненная миокардом работа, во время которой кровь не покидает полость ЛЖ (мм рт.ст.%); индекс глобальной работы (GWI, global work index) – вся работа, которую совершает ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, рассматривается как площадь петли давление–деформация (мм рт.ст.%).

Методика определения работы миокарда ЛЖ в настоящее время используется в диагностике различных патологий, в частности, при ИБС, амилоидозе, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, при прогнозировании ответа на ресинхронизирующую терапию (CRT) [10]. Интерес представляет также изучение работы миокарда у пациентов с ХСН, особенно в свете определения эффективности различных способов терапии, способствующих обратному ремоделированию сердца. Одним из современных методов, применяемых у пациентов с ХСН, является метод модуляции сократимости сердца (МСС).

МСС – новый метод лечения больных с ХСН, заключающийся в высоковольтной стимуляции в фазу абсолютного рефрактерного периода при деполяризации миокарда, в результате чего происходит нормализация ионного потока в кардиомиоцитах и возникает положительный инотропный эффект без увеличения потребления кислорода [11].

В последние годы проведено несколько крупных рандомизированных исследований МСС. В первом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) FIX-SHF-4 принимали участие 164 пациента с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA. В исследовании FIX-SHF-5 II участвовали 428 пациентов с ХСН III–IV ФК по классификации NYHA. В обоих ис-

следованиях было выявлено статистически значимое повышение пика VO_2 и улучшение показателей качества жизни на фоне МСС. Проведенный F. Giallauria и соавт. [12] мета-анализ подтвердил положительное влияние МСС на клиническое состояние пациентов и переносимость физических нагрузок.

Необходимо отметить, что параметры ЭхоКГ изучались лишь в одном РКИ (FIX-SHF-4), и в оценке сократительной функции миокарда ЛЖ учитывался только один параметр – ФВЛЖ, по которому не было получено существенной положительной динамики. Вероятно, это связано с небольшим периодом наблюдения (6 мес) и с ограничениями метода расчета ФВЛЖ (высокая погрешность измерения и низкая воспроизводимость) [13]. В отдельных небольших исследованиях более подробно изучались параметры ремоделирования и сократимость ЛЖ (на основании оценки ФВЛЖ), однако исследований по детальному изучению параметров деформации и работы миокарда у пациентов с МСС не проводилось [14].

Цель

Подробное изучение всех параметров, отражающих сократимость миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН и ФП на фоне модуляции сократимости сердца (ФВ, показатели глобальной деформации и работы миокарда ЛЖ) на протяжении более длительного периода наблюдения (12 мес).

Материал и методы

В исследование были включены 66 пациентов, которым проводился расширенный протокол ЭхоКГ, включающий, помимо общепринятых параметров, расчет показателей глобальной продольной деформации, работы миокарда ЛЖ. Все пациенты проходили полное лабораторно-инструментальное обследование, включая при необходимости коронарографию и магнитно-резонансную томографию, и соответствовали следующим критериям [15]: документально подтвержденная ХСН со сниженной ФВ (20–40%); II или III ФК по классификации NYHA на протяжении минимум 3 мес; наличие постоянной или пароксизмальной формы ФП; оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями; стабильное состояние ≥ 1 мес.

Критериями исключения являлись: трансплантация сердца в анамнезе, а также нахождение в листе ожидания на данное вмешательство; терминальная стадия ХСН; острые заболевания, которые могут негативно влиять на безопасность или эффективность лечения; обратимая ХСН; анамнез крупных хирургических вмешательств, травм, кардиальных осложнений, включая острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, хирургическое вмешательство на сердце в течение предыдущих 3 мес; гемоди-

намически значимая клапанная патология, являющаяся причиной ХСН; декомпенсация ХСН; острый миокардит; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; стенокардия IV ФК или ХСН IV ФК (NYHA); затруднение сосудистого доступа; заболевания, ограничивающие прогнозируемую продолжительность жизни до 1 года.

ФК ХСН определяли по классификации NYHA на основании результатов теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

Имплантацию МСС-устройств Optimizer Smart пациентам проводили в течение 2018–2019 гг. Электроды МСС доставлялись через подключичную вену; два желудочковых электрода с активной фиксацией – Ingevity – располагали в области межжелудочковой перегородки (МЖП), преимущественно в проекции апикального и среднего ее сегментов. Всем пациентам до имплантации устройства и через 12 мес наблюдения проводилась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного уровня с использованием ультразвукового датчика M5S-D в положении пациента лежа на левом боку, включая синхронизацию с электрокардиограммой и использование стандартных эхокардиографических доступов в режимах В, М, РW, СW и с анализом данных тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) при частоте кадров более 140–150 в секунду. На фоне задержки дыхания у пациентов с синусовым ритмом записывали 3 цикла, у пациентов с ФП – не менее 5 циклов, что позволяло минимизировать вклад вариабельности ритма у пациентов с постоянной формой ФП в расчеты параметров деформации и работы миокарда ЛЖ. Всем пациентам во время ЭхоКГ измеряли АД по методике Короткова. На основании этих данных, показателей глобальной продольной деформации и временных интервалов клапанных событий (открытия и закрытия аортального и митрального клапанов) выстраивалось графическое изображение систолической петли давление–деформация и рассчитывались значения работы миокарда ЛЖ.

ФВЛЖ рассчитывалась в В-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиций по методу дисков (модифицированный метод Симпсона).

Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме с использованием программного обеспечения EchoPac (version 6.1, GE Medical Health).

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010.

Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде медианы (Md) и 25-го и 75-го процентилей [Q1; Q3]. Аналитическая статистика выполнялась с использованием критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных

с распределением, отличным от нормального. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Из 66 пациентов, включенных в исследование, 52 (79%) составили мужчины и 14 (21%) женщины, возраст больных 60 [54; 66] лет. У 36 (55%) пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, у 30 (45%) постоянная. Все пациенты на момент включения имели диагноз ХСН более 3 мес, общая длительность заболевания составляла 17 [4; 60] мес, продолжительность ФП – 12 [6; 36] мес. Исходная ФВЛЖ составила 33 [27; 37] %.

До начала исследования была достигнута компенсация клинического состояния пациентов на оптимальной терапии ХСН в соответствии с текущими рекомендациями (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ 42,5%, блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА 25%, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина 32,5%, бета-адреноблокаторы 100%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов 100%, петлевые диуретики 100%). В течение всего периода наблюдения существенной коррекции терапии не проводилось. Систолическое артериальное давление (САД) исходно составляло 112 [100; 120] мм рт. ст., через 12 мес – 114 [102; 125] мм рт. ст. ($p>0,05$). Не было выявлено также существенной динамики диастолического артериального дав-

ления (ДАД): исходно 75 [70; 79] мм рт. ст., через 12 мес – 76 [71; 82] мм рт. ст. ($p>0,05$). Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) исходно составляла 67 [60; 78] уд/мин, через 12 мес – 70 [62; 79] уд/мин ($p>0,05$). В течение исследования у пациентов не зарегистрировано статистически значимого изменения индекса массы тела.

На фоне МСС в течение года было отмечено улучшение переносимости физической нагрузки (расстояние, пройденное в ТШХ, увеличилось с 340 [283; 384] до 361 [400; 447] м; $p<0,01$) и качества жизни (уменьшение оценок по Миннесотскому опроснику с 33 [21; 52] до 29 [17; 38] баллов; $p<0,05$). Регистрировалась тенденция к снижению концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с 1056 [480; 2545] до 906 [428; 2166] пг/мл ($p=0,07$).

Основные эхокардиографические параметры пациентов с ХСН и ФП, отражающие сократимость миокарда на фоне МСС, представлены в табл. 2.

На фоне МСС в течение года у пациентов статистически значимо увеличилась ФВЛЖ – с 33 [27; 37] до 38 [33; 44] %; ($p=0,001$). Кроме того, отмечено достоверное улучшение глобальной продольной деформации миокарда (с $-6,00$ [–8; –4] до -8 [–10; –6] %; $p=0,001$). В целом увеличение ФВЛЖ по сравнению с исходной наблюдалось у 68% пациентов, у 8% пациентов через год наблюдались показатели ниже исходных, и у 24% ФВ не изменилась. Статистически значимого изменения степени митральной регургитации за время наблюдения не зарегистрировано.

В настоящем исследовании впервые был применен новый способ неинвазивной оценки сократительной функ-

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	60 [54; 66]
Пол: мужчины/женщины, %	79/21
ХСН ишемического генеза/неишемического генеза	38 (57%)/28 (43%)
ФВЛЖ, %	33 [27; 37]
ФП пароксизмальная форма/постоянная форма	36 (55%)/30 (45%)
QRS, мс	112 [105; 120]

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей на фоне лечения ($n=66$)

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p
ФВЛЖ, %	33 [27; 37]	38 [33; 44]	$<0,01$
КДО ЛЖ, мл	199 [169; 250]	190 [160; 225]	$<0,01$
КСО ЛЖ, мл	134 [106; 174]	120 [95; 150]	$<0,01$
GLS, %	$-6,00$ [–8; –4]	-8 [–10; –6]	$<0,01$

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация.

Таблица 3. Динамика параметров работы миокарда у пациентов с ХСН на фоне терапии методом МСС

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p	Нормативные параметры работы миокарда ЛЖ [16]
GWE, %	74 [65; 79]	80 [73; 87]	$<0,01$	96 (94–97)
GCW, мм рт.ст.%	699 [516; 940]	882 [714; 1242]	$<0,01$	2232 (1582–2881)
GWV, мм рт.ст.%	200 [153; 280]	190 [128; 292]	$>0,05$	78 (53–122)
GWV, мм рт.ст.%	460 [339; 723]	668 [497; 943]	$<0,01$	1896 (1292–2505)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МСС – модуляция сократимости сердца; ЛЖ – левый желудочек; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы; GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа; GWV (global wasted work) – глобальная утраченная работа; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ в группах ишемического и неишемического генеза ХСН на фоне МСС

Показатель	Ишемический генез ХСН (n=38)			Неишемический генез ХСН (n=28)		
	исходно	через 12 мес	p	исходно	через 12 мес	p
ФВЛЖ, %	33 [27; 38]	37 [34; 42]	<0,01	33 [28; 37]	39 [31; 45]	<0,01
КДО ЛЖ, мл	252 [174; 214]	193 [165; 226]	<0,01	190 [152; 250]	182 [126; 222]	<0,05
КСО ЛЖ, мл	135 [116; 182]	120 [95; 148]	<0,01	128 [100; 170]	119 [81; 150]	<0,05
GLS, %	-6 [-4; -9]	-8 [-5; -10]	<0,01	-6 [-4; -8]	-8 [-7; -10]	<0,05
GWE, %	71,5 [63; 78]	77 [70; 77]	<0,01	77 [67; 84]	82 [76; 88]	<0,01
GCW, мм рт. ст. %	675 [485; 900]	978 [685; 1266]	<0,01	756 [540; 957]	869 [757; 1184]	<0,05
GWV, мм рт. ст. %	206 [158; 258]	198 [142; 290]	>0,05	186 [124; 283]	159 [124; 297]	>0,05
GWI, мм рт. ст. %	451 [332; 779]	668 [544; 871]	<0,01	525 [340; 694]	668 [544,5; 871]	<0,01

ЭхоКГ – эхокардиография; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МСС – модуляция сократимости сердца; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы; GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа; GWV (global wasted work) – глобальная утраченная работа; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

ции ЛЖ – анализ параметров работы миокарда у пациентов с ХСН и ФП. Все показатели работы миокарда определялись до имплантации устройства для МСС и через 12 мес после начала терапии. Данные представлены в табл. 3.

На фоне МСС у пациентов с ХСН и ФП отмечено статистически значимое улучшение эффективности глобальной работы (с 74 [65; 79] до 80 [73; 87] мм рт. ст.%; $p=0,001$) за счет повышения показателей глобальной конструктивной работы (с 699 [516; 940] до 882 [714; 1242] мм рт. ст.%; $p=0,001$). Кроме того, статистически значимо увеличился индекс глобальной работы миокарда (с 460 [339; 723] до 668 [497; 943] мм рт. ст.%; $p=0,001$). Показатель глобальной утраченной работы не изменился.

Для анализа влияния МСС на эхокардиографические параметры пациентов с ХСН разной этиологии, пациенты были разделены на группы с ХСН ишемической ($n=38$) и неишемической ($n=28$) этиологии. В первую группу были включены пациенты с ИБС, во вторую – с дилатационной кардиомиопатией и гипер-

тонической болезнью. Результаты динамической оценки эхокардиографических показателей групп ишемического и неишемического генеза ХСН представлены в табл. 4.

Как и в общей группе пациентов, так и в группах с разной этиологией ХСН отмечалось статистически значимое улучшение сократимости миокарда ЛЖ по всем исследуемым параметрам.

Для изучения сократимости миокарда ЛЖ на фоне МСС при разных формах ФП, был проведен подробный анализ параметров ЭхоКГ в группах с пароксизмальной и постоянной ФП (табл. 5).

В обеих группах пациентов, независимо от типа ФП, отмечено статистически значимое улучшение всех показателей, отражающих сократимость миокарда ЛЖ – ФВ, значения глобальной продольной деформации миокарда, параметров работы миокарда ЛЖ.

Для более детальной оценки динамики сократительной функции был проведен сегментарный анализ параметров работы миокарда ЛЖ у группы пациентов без зон нарушения локальной сократимо-

Таблица 5. Динамика показателей ЭхоКГ в группах с пароксизмальной и постоянной формами ФП на фоне МСС

Показатель	Пароксизмальная ФП (n=36)			Постоянная ФП (n=30)		
	исходно	через 12 мес	p	исходно	через 12 мес	p
ФВЛЖ, %	35 [27; 38]	38 [34; 44]	<0,01	31 [27; 36]	37 [30; 45]	<0,01
КДО ЛЖ, мл	197 [160; 254]	180 [164; 226]	<0,01	198 [173; 250]	193 [133; 221]	<0,05
КСО ЛЖ, мл	133 [105; 165]	119 [95; 132]	<0,01	134 [111; 189]	131 [84; 151]	<0,01
GLS, %	-7 [-5; -9]	-8 [-7; -10]	<0,05	-5 [-4; -7]	-8 [-6; -9]	<0,01
GWE, %	76 [66; 80]	79 [72; 82]	<0,05	71 [63; 78]	84 [75; 89]	<0,01
GCW, мм рт. ст. %	846 [539; 1072]	881 [734; 1286]	<0,01	573 [463; 775]	884 [712; 1145]	<0,01
GWV, мм рт. ст. %	206 [132; 284]	198 [164; 301]	>0,05	186 [155; 270]	140 [113; 231]	>0,05
GWI, мм рт. ст. %	584 [402; 817]	692 [565; 969]	<0,01	366 [301; 556]	630 [415; 907]	<0,01

ЭхоКГ – эхокардиография; ФП – фибрилляция предсердий; МСС – модуляция сократимости сердца; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы; GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа; GWV (global wasted work) – глобальная утраченная работа; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

Таблица 6. Корреляционный анализ воспроизводимости показателей сократительной функции миокарда ЛЖ

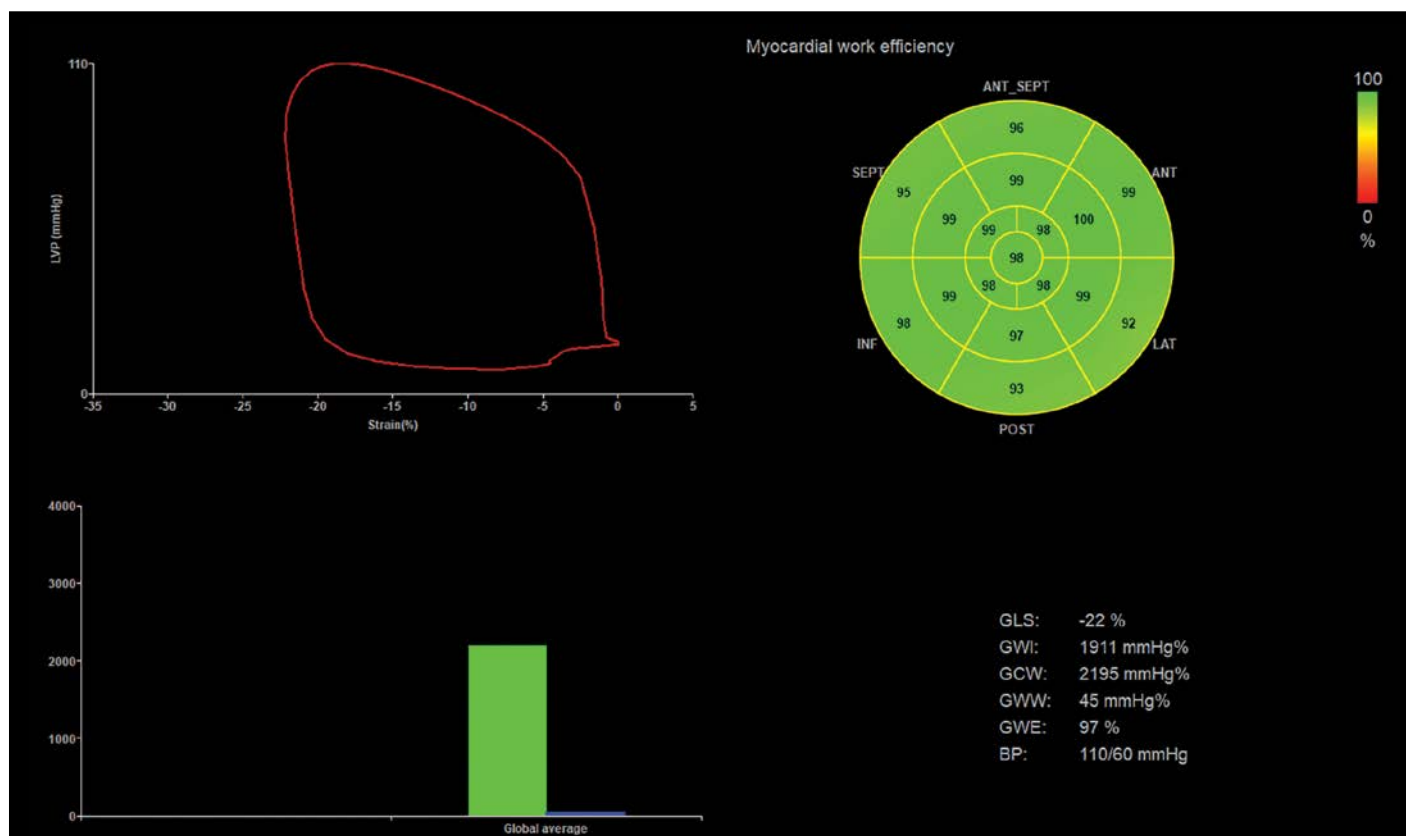
Показатель	Воспроизводимость		Р
	внутри-операторская	межоператорская	
ФВ, %	0,91	0,88	<0,05
GLS, %	0,92	0,9	<0,05
GWI, мм рт. ст. %	0,95	0,91	<0,05

ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса (по Симпсону); GLS – глобальная продольная деформация; GWI (global work index) – индекс глобальной работы.

сти (n=20). Была выявлена положительная динамика конструктивной работы миокарда ЛЖ в области апикального сегмента МЖП (исходно 844 [614; 1224] мм рт. ст.%; после МСС 1027 [800; 1520] мм рт. ст.%; p=0,05) и среднего сегмента переднеперегородочной стенки ЛЖ (исходно 593 [312; 1000 мм рт. ст.%; после МСС 877 [494; 1145] мм рт. ст.%; p=0,05). По остальным областям статистически значимых отличий не получено.

Результаты анализа воспроизводимости данных, полученных как одним специалистом (внутриоператорская воспроизводимость), так и разными специалистами (межоператорская воспроизводимость), выполняющими ультразвуковое исследование (n=20), отображены в табл. 6.

Рисунок 1. Петля давление–деформация в норме



На рис. 1 приведены клинические примеры петли давление–деформация и показателей работы миокарда в норме.

У здоровых людей петля давление–деформация имеет практически правильную форму и достаточную площадь под кривой, которая соответствует глобальному индексу работы миокарда. При ХСН форма петли уплощается, в связи с чем ее площадь и, соответственно, индекс глобальной работы миокарда уменьшаются. Как в норме, так и при патологии определенное число кардиомиоцитов совершают утраченную работу – сокращаются в диастолу и расслабляются в систолу. При развитии сердечно-сосудистых заболеваний количество неэффективных кардиомиоцитов увеличивается, в результате чего увеличивается показатель глобальной утраченной работы (GWW) и уменьшаются значения глобальной конструктивной работы (GCW) и, соответственно, эффективности глобальной работы (GWE).

На рис. 2 приведены клинические примеры петли давление–деформация и показателей работы миокарда при ХСН до и после МСС.

На фоне МСС у пациента с дилатационной кардиомиопатией, ХСН II ФК отмечается более чем двукратное увеличение глобального индекса работы миокарда (с 207 до 509 мм рт. ст. %), увеличение эффективности работы миокарда с 75 до 89% за счет увеличения конструктивной (с 380 до 588 мм рт. ст. %) и снижения утраченной

Супрозафен

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ в 1 таблетке



НОРМАЛИЗАЦИЯ
ЛИПИДНОГО СПЕКТРА^{3,4}

СНИЖЕНИЕ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ^{5,6}

ПЕРВАЯ
И ЕДИНСТВЕННАЯ
В РОССИИ
ФИКСИРОВАННАЯ
КОМБИНАЦИЯ
РОЗУВАСТАТИНА
И ФЕНОФИБРАТА^{1,2}

Супрозафен. Регистрационный номер: ЛП-006619. **Группировочное наименование:** розувастатин + фенофибрат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг +145 мг, 10 мг + 145 мг. **Показания к применению:** лекарственный препарат Супрозафен предназначен для применения у взрослых пациентов, которым показан одновременный прием розувастатина и фенофибрата в соответствующих дозах, при наличии следующих дислипидемий: – первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, снижение массы тела, физические упражнения) оказываются недостаточными; – гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете. Лекарственный препарат Супрозафен не должен применяться для стартовой терапии у пациентов, ранее не получавших гиполипидемические средства. **Противопоказания:** гиперчувствительность к розувастатину, фенофибрату или любому компоненту препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени: класс C по классификации Чайлд-Пью (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью), включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (> 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; миотоксичность на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией; одновременный прием лекарственного препарата Супрозафен и циклоспорина, других фибратов или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, аторвастатин, симвастатин и т.д.); у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; врожденная галактоземия, непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит сахарозу). **С осторожностью:** почечная недостаточность легкой степени тяжести, одновременный прием пероральных антикоагулянтов, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (азиатская раса), заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** прием Супрозафена противопоказан при беременности и в период лактации. Фертильность: Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у людей отсутствуют. Беременность: нет достаточных данных о применении фенофибрата у беременных. В случае возникновения беременности в процессе терапии, прием препарата Супрозафен должен быть прекращен немедленно. Период грудного вскармливания: Прием препарата Супрозафен в период грудного вскармливания противопоказан. При необходимости применения при лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы*:** внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая водой. До начала терапии препаратом Супрозафен пациент должен соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Препарат Супрозафен принимают по 1 таблетке один раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Супрозафен составляет 5 мг + 145 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена через 4 недели до максимальной дозы 10 мг + 145 мг 1 раз в сутки. Пожилые пациенты. Коррекции дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Супрозафен следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью применение препарата Супрозафен противопоказано. Пациенты с нарушением функции печени. Препарат Супрозафен противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и с тяжелыми нарушениями функции печени. Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов разных этнических групп отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Генетический полиморфизм. Для носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуется максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки. Сопутствующая терапия. При одновременном применении препарата Супрозафен с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата Супрозафен. Дети. Препарат Супрозафен противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет. **Побочное действие*:** со стороны эндокринной системы: сахарный диабет 2 типа; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, рвота, диарея, метеоризм, тошнота, запор; со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности сывороточных трансаминаз; со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия; общие расстройства и нарушения в месте введения: астенический синдром, лабораторные данные: повышение уровня гемоглобина крови. При приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о побочных эффектах: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гиперликемия, повышение уровня гликированного гемоглобина. Описание отдельных нежелательных реакций при применении розувастатина: со стороны почек и мочевыводящей системы: протеинурия; со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: миалгия, миопатия (включая миозит); лабораторные показатели: при приеме розувастатина отмечали изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глutamилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** Информация о передозировке для лекарственного препарата Супрозафен отсутствует. Розувастатин: при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Лечение: симптоматическое. Фенофибрат: есть единичные сообщения о передозировке, о симптомах не сообщалось. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** при приеме фенофибрата одновременно со статинами (правастатин, симвастатин, аторвастатин) или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышцы. Дозу розувастатина корректируют при необходимости применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Требуется соблюдать особую осторожность при применении с антиагрегантами, гемфибриолом и другими гиполипидемическими средствами, ингибиторами транспортных белков, ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), изоферментами цитохрома P450, фузидовой кислотой, циклоспорином, эзетимибом, эритромицином, антагонистами витамина К, пероральными контрацептивами/гормон заместительной терапии, пероральными антикоагулянтами, производными тиазидолидиона (глитазонами), севекстранами желчных кислот, астрогеном. **Особые указания*:** перед назначением препарата Супрозафен следует провести лечение для устранения причины вторичной гиперлипидемии. Розувастатин. Почечные эффекты: у пациентов, получающих высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия. Определение креатининфосфорилизации: терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (> 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт. Лечение: прием розувастатина прекратить или уменьшить дозу, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН. Ингибиторы протеаз: не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протеаз. Интерстициальное заболевание легких: при подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию препаратом Супрозафен. Сахарный диабет 2-го типа: при концентрации глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатина ассоциировалась с повышенным риском развития СД 2-го типа. Фенофибрат. Функция печени: пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ > 3 раза по сравнению с ВГН прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат. Панкреатит: описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. Мышцы: токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН). В этих случаях лечение препаратом Супрозафен необходимо прекратить. Почечная функция: при повышении концентрации креатинина > 50% выше ВГН лечение следует приостановить. Гематологические нарушения: после начала терапии фенофибратом наблюдалась легкая или умеренная анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение числа лейкоцитов. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получающих фенофибрат. Гиперчувствительность немедленного типа: в случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение препарата. Гиперчувствительность замедленного типа: при подозрении на серьезные нежелательные реакции со стороны кожи необходимо прекратить прием и проводить специфическое лечение. Парадоксальное снижение ЛВП: при выраженном снижении содержания ЛВП следует отменить препарат и контролировать содержание ЛВП до возвращения к исходным значениям. Вспомогательные вещества: препарат Супрозафен содержит лактозу и сахарозу, его не следует применять при лактазной недостаточности, непереносимости галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденной фруктоземии, недостаточности сахаразы-изомальтазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомотивной реакцией (риск развития головокружения). **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 19.03.2021 на основании ИМП ЛП-006619 от 04.12.2020

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрозафен от 04.12.2020. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Rohit D and Shankar I. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. Int J Pharmacol and Clin Sci. 2016;5(1):25-31. 4. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidemia and metabolic syndrome. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):843-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x. PMID: 22897461. 5. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019 Sep 27;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. 6. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N Engl J Med 2008; 359: 2195-2027.

RUS2185008 (v1.0)

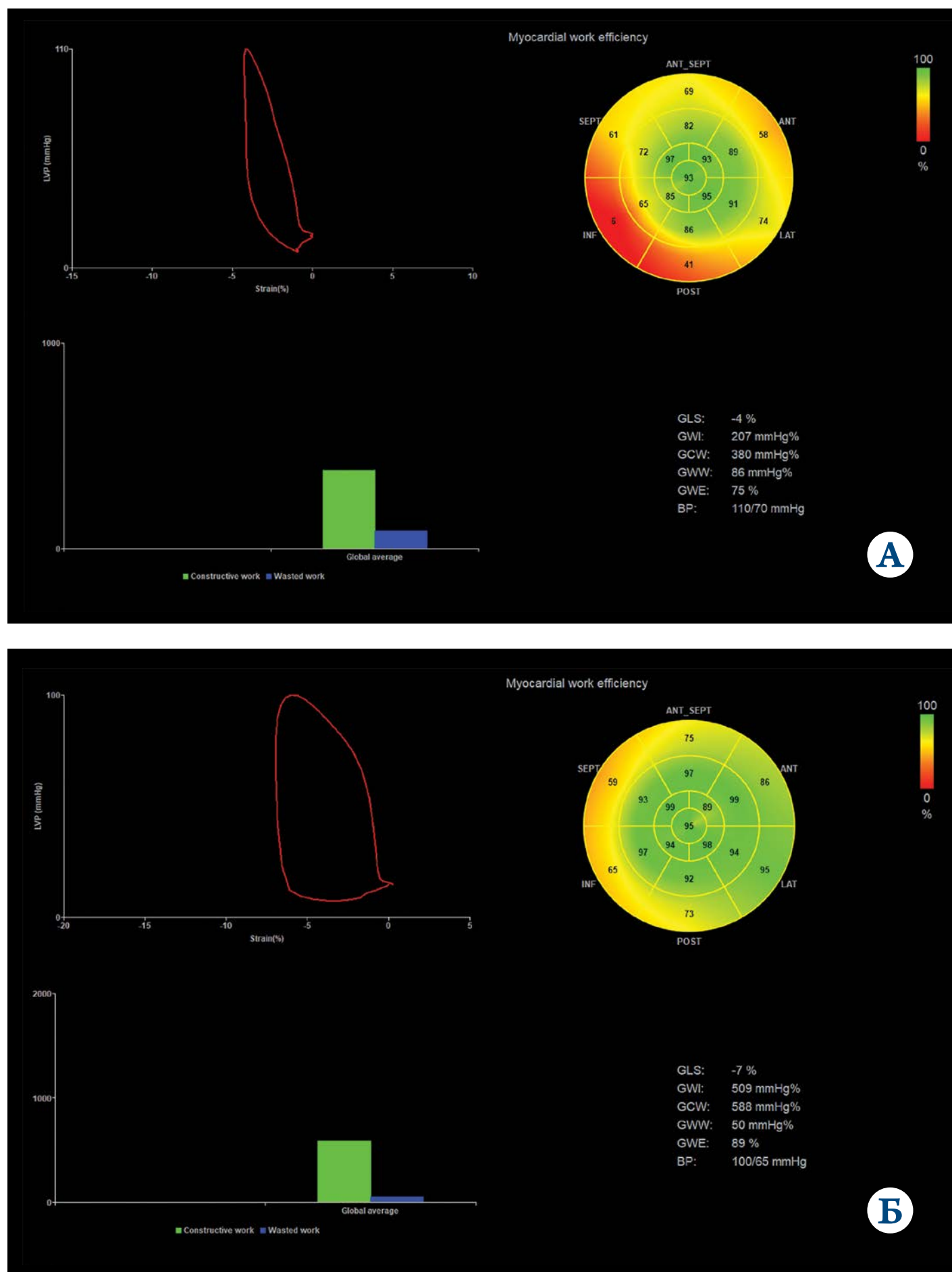
ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»

Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.ru.abbott



Рисунок 2. Петля давление–деформация при ХСН исходно (А) и на фоне МСС (Б)



(с 86 до 50 мм рт. ст.) работы миокарда ЛЖ. Из стандартных параметров обращает внимание увеличение ФВ ЛЖ с 17–18 до 23–24%, также отмечается улучшение показателей деформации миокарда ЛЖ с –4 до –7%.

Обсуждение

В опубликованных результатах исследований МСС показано улучшение клинических показателей на фоне данного метода, а также повышение ФВ у пациентов с ХСН и синусовым ритмом [17]. У пациентов с ХСН и ФП проведено несколько небольших работ по изучению МСС [18]. При этом в известных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и регистрах не проводилась детальная оценка эхокардиографических параметров у пациентов до и после имплантации МСС. К настоящему времени завершены только несколько небольших исследований, в которых изучались параметры работы миокарда у пациентов с ХСН [19], и нет данных по работе миокарда у пациентов с ХСН на фоне МСС. Впервые показатели работы миокарда ЛЖ изучались у пациентов с ХСН и ФП.

Проведенное нами исследование позволило детально проанализировать показатели ЛЖ, отражающие как сократимость, так и процессы объемного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН на фоне МСС. Была использована новая методика оценки сократительной функции – исследование работы миокарда ЛЖ, чувствительность и воспроизводимость которой выше, чем при определении ФВЛЖ и показателей деформации миокарда ЛЖ, в силу ее меньшей зависимости от субъективных критериев, визуализации и постнагрузки [5].

Выявлено улучшение систолической функции миокарда ЛЖ по данным всех параметров ЭхоКГ, отражающих сократимость ЛЖ – ФВ, показателей деформации и работы миокарда.

При разделении пациентов на группы в зависимости от этиологии ХСН и формы ФП также отмечалось улучшение всех показателей, отражающих сократимость миокарда ЛЖ. Таким образом, можно констатировать по-

ложительное влияние терапии методом МСС на показатели работы миокарда как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП и независимо от причины развития ХСН.

При сегментарном анализе параметров работы миокарда ЛЖ отмечено статистически значимое увеличение конструктивной работы миокарда ЛЖ в области апикального сегмента МЖП и среднего сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ – преимущественных локализациях фиксации желудочковых электродов. Вероятно, улучшение сегментарных параметров работы миокарда начинается с точки фиксации электрода, однако данная гипотеза требует более тщательного изучения в рамках отдельной работы.

Заключение

Модуляция сократимости сердца способствует улучшению переносимости физических нагрузок и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. По данным эхокардиографии, отмечается ее положительное влияние на сократительную функцию миокарда левого желудочка, в том числе по результатам оценки работы миокарда, параметры которой являются более воспроизводимыми и менее зависимыми от постнагрузки по сравнению с фракцией выброса и глобальной продольной деформацией миокарда.

Новая методика анализа работы миокарда позволяет проанализировать процессы структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и механизмы влияния на сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне различных видов лечения. Метод является перспективным и требует дальнейшего изучения в различных клинических ситуациях.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- McGowan JH, Cleland JGF. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods. *American Heart Journal*. 2003;146(3):388–97. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00248-5
- Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):447–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
- Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(18):1947–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.064
- Lakatos BK, Ruppert M, Tokodi M, Oláh A, Braun S, Karime C et al. Myocardial work index: a marker of left ventricular contractility in pressure- or volume overload-induced heart failure. *ESC Heart Failure*. 2021;8(3):2220–31. DOI: 10.1002/ehf2.13314
- Wang C-L, Chan Y-H, Wu VC-C, Lee H-F, Hsiao F-C, Chu P-H. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;22(3):348–56. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa162

7. Urheim S, Rabben SI, Skulstad H, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Regional myocardial work by strain Doppler echocardiography and LV pressure: a new method for quantifying myocardial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(5):H2375–80. DOI: 10.1152/ajpheart.00946.2004
8. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmssen N, Skulstad H, Remme EW et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal*. 2012;33(6):724–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs016
9. Chan J, Shiino K, Obonyo NG, Hanna J, Chamberlain R, Small A et al. Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: The Learning Curve. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(11):1081–90. DOI: 10.1016/j.echo.2017.06.010
10. Abawi D, Rinaldi T, Faragli A, Pieske B, Morris DA, Kelle S et al. The non-invasive assessment of myocardial work by pressure-strain analysis: clinical applications. *Heart Failure Reviews*. 2021; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10741-021-10119-4
11. Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, Winbeck G, Fleck E, Sabbah HN. Enhanced Inotropic State of the Failing Left Ventricle by Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Is Not Associated With Increased Myocardial Oxygen Consumption. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(2):137–42. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.11.004
12. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2014;175(2):352–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005
13. Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2008;29(8):1019–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020
14. Vander M.A., Lyasnikova E.A., Belyakova L.A., Trukshina M.A., Galenko V.L., Kim I.M. et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):17–28. [Russian: Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., Трукшина М.А., Галенко В.Л., Ким И.М. и др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):17–28]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4035
15. Uskach T.M., Sapelnikov O.V., Safullina A.A., Grishin I.R., Amanatova V.A., Akchurin R.S. et al. Implantation of a cardiac contractility modulator in chronic heart failure and atrial fibrillation: results of a 6-month follow-up of one hundred patients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(1):30–7. [Russian: Ускач Т.М., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Гришин И.Р., Аманатова В.А., Акчурин Р.С. и др. Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):30–7]. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-30-37
16. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):582–90. DOI: 10.1093/ehjci/jej188
17. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178
18. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, Ewers A, Schoene D, Patsalis P et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018;20(Suppl 1):i48. DOI: 10.1093/europace/euy015.128
19. Galli E, Hubert A, Le Rolle V, Hernandez A, Smiseth OA, Mabo P et al. Myocardial constructive work and cardiac mortality in resynchronization therapy candidates. *American Heart Journal*. 2019;212:53–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.008

Мингалимова А.Р.^{1,2}, Драпкина О.М.¹,
Сагиров М.А.², Мазанов М.Х.², Аргир И.А.², Харитоновна Н.И.²

¹ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского», ДЗМ, Москва, Россия

Роль поражения коронарного русла в развитии фибрилляции предсердий, впервые развившейся после операции коронарного шунтирования

Цель	Изучение связи между типом кровообращения, выраженностью и локализацией атеросклеротического поражения коронарных артерий, результатами лабораторно-инструментальных методов исследования, анамнестическими данными у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий с развитием фибрилляции предсердий (ФП) после операции коронарного шунтирования.
Материал и методы	Оригинальное ретроспективное исследование данных пациентов, перенесших плановую операцию коронарного шунтирования на базе кардиохирургического отделения № 1 НИИ СП им. Н. В. Склифосовского с декабря 2018 по декабрь 2020 г. В исследование было включено 100 человек. Основную группу составили 20 человек, ранний послеоперационный период которых (первые 7 суток после операции) осложнился развитием послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) (средний возраст составил 65,15±9,7 лет), в группу сравнения вошли 80 пациентов, ранний послеоперационный период которых не осложнился развитием ПОФП (средний возраст составил 62,0±9,16 лет). Перед операцией коронарного шунтирования все пациенты прошли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. По данным селективной коронарной ангиографии учитывались локализация, выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий (согласно ангиографической классификации), количество вовлеченных сосудов, а также тип кровоснабжения.
Результаты	Групповых различий по частоте и локализации перенесенных инфарктов миокарда (ИМ) в анамнезе, по степени тяжести артериальной гипертензии в анамнезе, классу хронической сердечной недостаточности (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA), частоте сердечных сокращений, выявлено не было. У 100% пациентов отмечалась дилатация левого предсердия (ЛП), не коррелирующая с развитием ФП в раннем послеоперационном периоде. По данным коронарографии, статистически значимой связи между типом кровоснабжения и фактом развития ПОФП выявлено не было. У пациентов обеих групп преобладал правый тип кровоснабжения миокарда. Корреляции между распространенностью и локализацией атеросклеротического поражения коронарных артерий и развитием ФП в раннем послеоперационном периоде выявлено не было.
Заключение	По данным исследования, развитие ФП после операции коронарного шунтирования не было ассоциировано с особенностями атеросклеротического поражения коронарного русла, что может свидетельствовать об активном развитии сети внутри- и межсистемных анастомозов у пациентов с длительным анамнезом хронического коронарного синдрома.
Ключевые слова	Послеоперационная фибрилляция предсердий; ишемическая болезнь сердца; аорто-коронарное шунтирование; атеросклероз
Для цитирования	Mingalimova A.R., Drapkina O.M., Sagirov M.A., Mazanov M.Kh., Argir I.A., Kharitonovna N.I. The role of atherosclerotic coronary arteries lesions in the development of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(12):41–48. [Russian: Мингалимова А.Р., Драпкина О.М., Сагиров М.А., Мазанов М.Х., Аргир И.А., Харитоновна Н.И. Роль поражения коронарного русла в развитии фибрилляции предсердий, впервые развившейся после операции коронарного шунтирования. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):41–48]
Автор для переписки	Мингалимова Альфия Рависовна. E-mail: alfia.ravisovna@mail.ru

Введение

Среди всех сердечно-сосудистых осложнений в кардиохирургической практике фибрилляция предсердий (ФП), возникшая впервые после операции ко-

ронарного шунтирования, является одним из наиболее частых осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде (18–40% случаев) [1]. Пациенты с послеоперационной ФП (ПОФП) име-

ют более высокий риск сердечно-сосудистой смертности, инсульта, других аритмий, осложняющих послеоперационную реабилитацию, по сравнению с больными без ПОФП [2]. В связи с этим выявление факторов риска и профилактика развития данной аритмии должны быть в центре внимания кардиолога, практикующего как в рамках кардиохирургического отделения, так и на уровне амбулаторного звена, наблюдающего пациента в отдаленный послеоперационный период. Главными особенностями обследуемой группы пациентов являются тяжелое, многососудистое поражение коронарных артерий, перенесенные инфаркты миокарда в анамнезе, зачастую повторные, с развитием постинфарктного кардиосклероза в бассейнах нескольких артерий. История коронарного шунтирования насчитывает более полувека (первую операцию аутовенозного шунтирования стенозированного участка коронарной артерии выполнил Р. Фавалоро в 1967 г.), и с этого момента было выявлено большее количество маркеров, ассоциированных с развитием ПОФП у разных групп пациентов [1]. Целью нашей работы стало изучение связи послеоперационной ФП с особенностями поражения коронарных артерий, результатами лабораторно-инструментальных методов исследования, анамнестическими данными у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Материал и методы

Проведено оригинальное ретроспективное исследование данных пациентов, перенесших плановую операцию коронарного шунтирования на базе кардиохирургического отделения №1 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с декабря 2018 по декабрь 2020 г. Многососудистое поражение коронарных артерий у пациентов с клинической картиной стенокардии напряжения III–IV функционального класса (ФК) являлось показанием к проведению операции реваскуляризации миокарда в плановом порядке. Все пациенты прошли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Факт курения оценивался в ходе опроса. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в рамках предоперационной подготовки было выполнено на УЗИ аппарате экспертного класса Vivid E9 (США). Всем пациентам перед операцией была проведена количественная оценка размеров камер сердца, массы и функции желудочков. Критерием оценки размера левого предсердия (ЛП) по данным ЭхоКГ был выбран расчетный средний индексированный объем ЛП (нормальный индексированный объем ЛП – 22 ± 6 мл/м², размеры

ЛП выше указанной нормы расценивались, как дилатация ЛП, вне зависимости от пола пациента). По данным селективной коронарной ангиографии, выполненной по методу Judkins (1967 г.), учитывались локализация, выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий (от гемодинамически значимого стеноза и полной окклюзии просвета артерии до неровности внутреннего контура), количество вовлеченных сосудов, а также тип кровоснабжения.

Степень ожирения оценивали в соответствии с критериями ВОЗ по уровню индекса массы тела (ИМТ).

Всем пациентам была выполнена операция коронарного шунтирования по общепринятой методике: маммарокоронарное шунтирование (МКШ) передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА), аорто-коронарное шунтирование (АКШ) бассейнов огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА), иногда диагональной ветви (ДВ). В 99% случаев операция была выполнена в условиях искусственного кровообращения (ИК), одна операция была выполнена на работающем сердце. Во время пережатия аорты защита миокарда осуществлялась при помощи кровяной кардиopleгии в условиях нормотермии. После формирования дистальных анастомозов шунтов с коронарными артериями осуществлялось снятие поперечного зажима. На боковом отжатии восходящего отдела аорты производилось формирование проксимальных анастомозов шунтов с аортой на фоне искусственного кровообращения в параллельном режиме и восстановленной сердечной деятельности. Затем происходило отключение ИК и ушивание послеоперационной раны. У всех пациентов фиксировались время пережатия аорты, длительность ИК, объем интраоперационной кровопотери и внутривенной инфузии.

В зависимости от развития ФП в раннем послеоперационном периоде (до 7 суток после операции коронарного шунтирования) пациенты были разделены на 2 группы: 20 человек с ПОФП составили основную группу, в группу сравнения вошли 80 пациентов, ранний послеоперационный период которых не осложнился развитием ПОФП. Впервые возникшим пароксизмом ФП считался эпизод аритмии, продолжавшийся не менее 30 секунд, зарегистрированный на участке записи ЭКГ либо на прикроватном мониторе в условиях кардиохирургической реанимации.

Критериями включения в исследование являлись клиническая картина стенокардии напряжения III–IV ФК, наличие показаний и отсутствие противопо-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от развития ПОФП

Показатели		Пациенты без ФП (n=80)	Пациенты с ФП (n=20)	p
Возраст, лет		62,00±9,16	65,15±9,70	0,17
Мужчины, n (%)		70 (87,5)	15 (75,00)	0,16
Индекс массы тела, кг/м ²		28,11±4,05	29,08±4,37	0,34
Нормальная и избыточная масса тела, n (%)		54 (67,50)	10 (50,00)	0,14
Ожирение 1-й степени и выше, n (%)		25 (31,25)	9 (45,00)	0,24
Недостаточная масса тела, n (%)		1 (1,25)	1 (5,00)	0,62
Частота сердечных сокращений в минуту (уд/мин)		69±15,75	65±10,75	0,13
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²		77,39±17,22	68,15±16,13	0,03
Курение, n (%)		29 (36,25)	9 (45,00)	0,47
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	ПМЖВ ЛКА	19 (23,75)	3 (15,00)	0,39
	ОВ ЛКА	8 (10,00)	1 (5,00)	0,48
	ПКА	13 (16,25)	4 (20,00)	0,68
	ЗМЖВ (ПКА) или ЗМЖВ (ОВ ЛКА), в зависимости от типа кровообращения	1 (1,25)	0 (0,00)	0,61
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	ТЛБАП	34 (42,50)	5 (25,00)	0,15
	Стентирование	33 (41,25)	5 (25,00)	0,18
Степень артериальной гипертензии, n (%)	1	3 (3,75)	1 (5,00)	0,79
	2	11 (13,75)	2 (10,00)	0,65
	3	63 (78,75)	17 (85,00)	0,53
Класс ХСН по NYHA, n (%)	I–II	72 (90,00)	18 (90,00)	>0,99
	III–IV	5 (6,25)	1 (5,00)	0,83
ХОБЛ, n (%)		1 (1,25)	0 (0,00)	0,61
Лекарственные препараты, n (%)	β-адреноблокаторы	57 (71,25)	12 (60,00)	0,33
	Статины	55 (68,75)	14 (70,00)	0,91
	Сартаны	24 (30,00)	5 (25,00)	0,65
	иАПФ	31 (38,75)	7 (35,00)	0,75
	Антиаритмическая терапия	3 (3,75)	0 (0,00)	0,37

М±SD – среднее±среднеквадратичное отклонение, ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия, ЗМЖВ (ПКА) – задняя межжелудочковая ветвь, отходящая от правой коронарной артерии, ЗМЖВ (ПМЖВ ЛКА) – задняя межжелудочковая ветвь, отходящая от передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

казаний к проведению операции коронарного шунтирования, возраст менее 80 лет на момент проведения операции.

В исследование не включались пациенты, имеющие заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, ФП в анамнезе, клапанную патологию сердца, требующую хирургической коррекции, а также пациенты с клинической картиной острого коронарного синдрома.

Протокол исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. При поступлении в стационар все пациенты подписали информирован-

ное согласие на использование клинических данных в научных исследованиях. Во время анализа все данные пациентов маркировались и использовались в деперсонализированном виде.

Статистический анализ проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3. Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Вилка. Статистическую значимость различий при сравнении групп с ФП и без ФП определяли с помощью t-критерия Стьюдента (для данных, соответствующих нормальному распределению) или U-критерия Манна–Уитни (для данных, не соответствующих нормальному распределению).

Таблица 2. Распространенность и локализация поражений коронарных артерий в группах

Показатели		Пациенты без ФП (n=80)	Пациенты с ФП (n=20)	p
Тип крово- обращения, n (%)	Сбалансированный	9 (11,25)	3 (15,00)	>0,99
	Правый	65 (81,25)	15 (75,00)	0,53
	Левый	6 (7,50)	2 (10,00)	0,71
Ствол левой коронарной артерии, n (%)*		30 (37,50)	8 (40,00)	0,83
Передняя межжелудоч- ковая ветвь левой коро- нарной артерии, n (%)*	Проксимальная треть	64 (80,00)	13 (65,00)	0,15
	Средняя треть	61 (76,25)	14 (70,00)	0,56
	Дистальная треть	32 (40,00)	8 (40,00)	>0,99
Интермедиальная ветвь левой коронарной артерии, n (%)*		6 (7,50)	1 (5,00)	>0,99
Диагональная ветвь огибающей ветви левой коронарной артерии, n (%)*		42 (61,25)	10 (50,00)	0,84
Огибающая ветвь левой коронарной артерии, n (%)*	Проксимальная треть	48 (60,00)	12 (60,00)	>0,99
	Средняя треть	44 (55,00)	9 (45,00)	0,42
	Дистальная треть	29 (36,25)	5 (25,00)	>0,99
Ветвь тупого края огибающей ветви левой коронарной артерии, n (%)*		45 (56,25)	12 (60,00)	0,76
Правая коронарная артерия, n (%)*	Проксимальная треть	46 (57,50)	14 (70,00)	0,30
	Средняя треть	45 (56,25)	13 (65,00)	0,47
	Дистальная треть	44 (55,00)	10 (50,00)	0,68
Задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии или задняя межжелудочковая ветвь огибающей ветви левой коронарной артерии в зависимости от типа кровообращения, n (%)*		14 (17,50)	7 (35,00)	0,08
Заднебоковая ветвь правой коронарной артерии, n (%)*		11 (13,75)	3 (15,00)	>0,99

* – любые поражения коронарных артерий от неровности просвета до окклюзии.

**Таблица 3. Характеристика показателей эхокардиографии
больных ИБС в зависимости от наличия ФП в послеоперационном периоде**

Показатели	Пациенты без ФП (n=80)	Пациенты с ФП (n=20)	p
Диаметр корня аорты, см	3,40 (3,20; 3,60)	3,35 (3,125; 3,50)	0,27
Размер левого предсердия, см	3,7 (3,6; 4,0)	3,7 (3,525; 4,075)	0,90
Объем левого предсердия, мл	58 (46,25; 68,00)	60 (49,00; 65,00)	0,76
Индекс левого предсердия, мл/м ²	29,58±7,01	29,69±6,69	0,94
Размер правого желудочка, см	2,6 (2,5; 2,6)	2,6 (2,6; 2,6)	0,80
Конечный диастолический размер, см	4,7 (4,5; 5,1)	4,8 (4,525; 4,975)	0,99
Конечный систолический размер, см	3,35 (3,2; 3,8)	3,2 (3,1; 3,575)	0,12
Конечный диастолический объем, мл	108 (98,25; 125)	106,5 (94,25; 109,8)	0,16
Конечный систолический объем, мл	46 (40; 57,75)	40 (35,25) ± (43,50)	0,01
Фракция выброса левого желудочка, %	57,5 (48; 61)	62,50 (57; 64)	0,009
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,1 (1,1; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	0,97
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,05 (1,0; 1,1)	0,36
Масса миокарда левого желудочка, единицы	218,5 (195,0; 255,8)	211 (191,0; 235,8)	0,19
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	21,0 (19,0; 25,0)	21,0 (19; 24,75)	0,76
Диастолическая дисфункция I типа, n (%)	46 (57,50)	15 (75,00)	0,15
Митральная регургитация II степени и более, n (%)	5 (6,25)	0 (0,00)	0,25

Числовые переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ среднее квадратическое отклонение); данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены как Me (Q25; Q75) (медиана – 1-й квартиль, 3-й квартиль).

Таблица 4. Операционные показатели больных ИБС в зависимости от наличия ФП в послеоперационном периоде

Показатели	Пациенты без ФП (n=80)	Пациенты с ФП (n=20)	p
Время ИК, мин	93,80±35,07	96,25±36,84	0,78
Время зажима, мин	54,24±22,50	52,30±19,31	0,72
Кровопотеря, мл	500 (400; 500)	500 (400; 600)	0,98
Объем в/в инфузии, мл	2400 (2028; 2800)	2475 (2025; 3471)	0,33
Операция без ИК, n (%)	2 (2,5)	0 (0,0)	0,47
Длительность операции, мин	251,0 (231; 300)	273,5 (225,3; 325,8)	0,42
Количество шунтов, шт.	3 (3; 4)	4 (3; 4)	0,56

Числовые переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены как $M \pm SD$ (среднее±среднеквадратическое отклонение); данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены как $Me (Q25; Q75)$ (медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль)), ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 5. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от развития ПОФП

Показатели	Пациенты без ФП (n=80)	Пациенты с ФП (n=20)	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,77±1,06	4,47±1,10	0,26
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,73±0,82	2,69±0,82	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,66(2,15; 3,23)	2,60(2,07; 3,40)	0,98
Индекс атерогенности	2,38(1,45; 3,73)	1,51(1,30; 2,96)	0,06
Триглицериды, ммоль/л	1,75(1,30; 2,44)	2,37(1,73; 3,65)	0,01
Креатинин, мкмоль/л	92,23(84,10; 99,93)	95,20(83,35; 120,60)	0,06
Калий, ммоль/л	4,52±0,46	4,57±0,45	0,69
Гемоглобин, г/л	143,43±15,39	143,95±12,44	0,88
Лейкоциты, 10^9 клеток/л	6,84(5,73; 7,54)	6,435(5,95; 8,10)	0,63
Тромбоциты, 10^9 клеток/л	209,5(167,3; 242,0)	205,5(185,8; 262,8)	0,61
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,235(4,860; 5,608)	5,085(4,793; 6,025)	0,46

Числовые переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены как $M \pm SD$ (среднее±среднеквадратическое отклонение); данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены как $Me (Q25; Q75)$ [медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль)], ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

В результатах числовые переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены как $M \pm SD$ [среднее±среднеквадратическое отклонение]; данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены как $Me (Q25; Q75)$ (медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)). Для сравнения дискретных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона и двусторонний критерий Фишера. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты

В таблице 1 приведены результаты анализа данных, согласно которым средний возраст пациентов в группе ПОФП составил $65,15 \pm 9,70$ лет, средний возраст пациентов в группе без ПОФП составил $62,0 \pm 9,16$ лет

($p = 0,17$). Большинство обеих групп составляли мужчины – 75% ($n = 15$) в группе ПОФП и 87,5% ($n = 70$) в группе без ПОФП. Групповых различий по полу выявлено не было ($p > 0,99$). По антропометрическим характеристикам группы не различались, индекс массы тела пациентов обеих групп не превышал $29,08 \pm 4$ кг/м² ($p = 0,34$). Только у 1 пациента в каждой группе (в группе с ФП – 5% пациентов, в группе без ФП – 1,25%) была диагностирована недостаточная масса тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²).

По частоте перенесенных инфарктов миокарда любой локализации в анамнезе (в бассейне ПМЖВ ЛКА, ОВ ЛКА, ПКА, ЗМЖВ ПКА), а также по частоте выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в анамнезе (баллонной ангиопластики и стентирования коронарной артерии) группы не различались. Межгрупповых различий по наличию артери-

альной гипертензии (АГ) выявлено не было. Третья степень повышения артериального давления (АД) в анамнезе и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–II ФК по NYHA были диагностированы у большинства пациентов в обеих группах (табл. 1). Курение, предоперационный прием лекарственных препаратов (β -адреноблокаторы, статины, сартаны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антиаритмические препараты (сотагексал, амиодарон) значимо не влияли на развитие ФП в послеоперационном периоде. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была значимо ниже у пациентов с ПОФП ($p=0,03$).

По данным, представленным в таблице 2, видно, что статистически значимой связи между типом кровоснабжения и фактом развития ПОФП выявлено не было. У пациентов обеих групп преобладал правый тип кровоснабжения миокарда. При сравнении групп выраженность и локализация атеросклеротического поражения коронарных артерий не были ассоциированы с развитием ФП в раннем послеоперационном периоде.

При сравнении эхокардиографических параметров (табл. 3) размеры полостей сердца, кроме конечного систолического объема (КСО), толщины стенок и массы миокарда в абсолютных значениях не коррелировали с развитием ФП в раннем послеоперационном периоде. Однако КСО ЛЖ был статистически значимо ниже у пациентов с ПОФП ($p<0,01$), а ФВ ЛЖ значимо выше ($p<0,009$). Согласно нашим данным, группы не различались по частоте выявления гемодинамически значимой митральной регургитации (2 степени и более), дилатации ЛП и диастолической дисфункции I типа.

По данным, представленным в таблице 4, видно, что статистически значимой связи между временем зажима на аорте, объемом интраоперационной кровопотери, внутривенной инфузии и временем ИК с развитием ПОФП не было.

При сравнении лабораторных показателей различий по группам, кроме уровня триглицеридов ($p=0,01$) и уровня ХС ЛПВП ($p=0,03$), выявлено не было.

Обсуждение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является лидирующей причиной смертности трудоспособного населения большинства стран мира, она увеличивает риск развития ФП в 4–5 раз, несмотря на активное развитие возможностей медикаментозной терапии [3, 4]. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий процесс длительный и прогрессирующий, при-

водящий к нарушению кровообращения и ишемическому повреждению участков миокарда, которые ответственны за биоэлектрическую активность сердца. В настоящее время роль нарушения коронарного кровотока в развитии ФП до конца не изучена.

В развитии ФП после операции коронарного шунтирования играет большое количество факторов, которые условно можно разделить 3 группы: предоперационные, интраоперационные и послеоперационные. Одним из предоперационных факторов, доказанно ассоциированным с развитием ФП, является миокардиальный фиброз ЛП [5–8]. Одним из возможных механизмов формирования новых множественных диффузно расположенных аритмогенных очагов в ЛП может быть хроническая гипоксия, вызванная атеросклеротическим поражением ветви ЛП. Длительная ишемия приводит к морфологическим изменениям: эндогенному воспалению, и как следствие – фиброзу миокарда и ремоделированию ЛП [4].

Согласно полученным нами данным у 100% исследуемых пациентов отмечалась дилатация ЛП, которая однако не была достоверно связана с развитием ФП в раннем послеоперационном периоде. Помимо многососудистого поражения коронарных артерий, для исследуемой группы пациентов характерна сопутствующая патология, осложняющая течение основного заболевания. Чаще всего ИБС в популяции сопутствуют АГ, СД 2 типа, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, являющиеся независимыми предикторами развития ФП [9, 10]. Однако в нашем исследовании, ввиду строгих критериев отбора пациентов на операцию реваскуляризации миокарда, включающих в себя достижение целевого уровня HbA1c, достижение целевого уровня АД в условиях кардиохирургического отделения, снижение веса, групповых различий по наличию и степени выраженности сопутствующей патологии выявлено не было.

К основным интраоперационным факторам риска развития ПОФП можно отнести продолжительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты и объем кровопотери. Использование ИК рассматривается в качестве главной причины развития системной воспалительной реакции у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде [11]. В то время как методика кардиopleгии – фармакологически вызванной остановки сердца – предотвращает постишемическую дисфункцию деятельности сердца. Отсутствие статистически значимой связи вышеописанных факторов риска с развитием ФП в послеоперационном периоде может быть связано с использованием кардиopleгического раствора и проведением операции в условиях нормотермии.

Влияние послеоперационных факторов риска развития ФП, таких как время искусственной вентиляции легких, а также продолжительность и дозы введенных инотропных препаратов, в нашем исследовании не изучались. В заключение стоит отметить, что длительный анамнез ИБС, постинфарктный кардиосклероз у исследуемой группы пациентов влияют на миокард предсердий и делают их более уязвимыми для интраоперационной ишемии, воспаления и электролитных нарушений [12–14]. В то время как развитое коллатеральное кровообращение в бассейнах окклюзированных коронарных артерий, напротив, может быть мощным резервом, при помощи которого происходит компенсаторное кровоснабжение миокарда и проводящей системы сердца в условиях хронической ишемии. По частоте встречаемости ФП после операции коронарного шунтирования данные нашего исследования совпадают с данными литературы (ФП после операции коронарного шунтирования развилась у 20% пациентов). Однако главным вопросом в рамках изучаемой проблемы остается: какой из факторов обладает наибольшим влиянием на риск развития ПОФП? Учитывая актуальность проблемы, требуется проведение большего количества мультидисциплинарных исследований, которые бы позволили найти ответ на поставленный вопрос.

Заключение

По данным нашего исследования, развитие ФП после операции коронарного шунтирования не было ассоциировано с особенностями атеросклеротического поражения коронарного русла, что может свидетельствовать об активном развитии сети внутри- и межсистемных анастомозов у пациентов с длительным анамнезом хронического коронарного синдрома.

В связи с этим выявление прямой связи между поражением отдельных коронарных артерий с развитием ПОФП исключительно по данным коронарографии может стать трудной задачей. Роль коллатерального кровообращения в бассейнах артерий, ответственных за кровоснабжение синоатриального узла и ЛП, в развитии ПОФП на настоящий момент не ясна и требует дополнительного изучения.

Ограничения

Ограничением нашего исследования является ретроспективный дизайн и ограниченная выборка, что не позволяет оценить взаимосвязь ФП и поражения коронарных артерий в причинно-следственном отношении.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Boboshko V.A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and methods of prevention. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(1):58–66. [Russian: Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Бобошко В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(1):58–66]. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66
2. Turagam MK, Downey FX, Kress DC, Sra J, Tajik AJ, Jhansirani A. Pharmacological strategies for prevention of postoperative atrial fibrillation. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015;8(2):233–50. DOI: 10.1586/17512433.2015.1018182
3. Petrakova E.S., Savina N.M., Molochkov A.V. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: risk factors, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2020;60(9):134–48. [Russian: Петракова Е.С., Савина Н.М., Молочков А.В. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2020;60(9):134–48]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1074
4. Shenasa M, Soleimanieh M, Shenasa F. Individualized therapy in patients with atrial fibrillation: new look at atrial fibrillation. *Europace*. 2012;14(Suppl 5):v121–4. DOI: 10.1093/europace/eus280
5. Drapkina O. M., Emelyanov A. V. Fibrosis and atrial fibrillation – mechanisms and treatment. *Arterial Hypertension*. 2013;19(6):487–94. [Russian: Драпкина О.М., Емельянов А.В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(6):487–94]. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-487-494
6. Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Adamyan K.G. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):71–6. [Russian: Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамьян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):71–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-71-76
7. Stukalova O.V., Aparina O.P., Mironova N.A., Golitsyn S.P. Left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation according to magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;43:29–37. [Russian: Стукалова О.В., Апарина О.П., Миронова Н.А., Голицын С.П. Фиброз миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у больных с фибрилляцией предсердий. *Альманах клинической медицины*. 2015;43:29–37]. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-43-29-37
8. Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Kosareva S.N., Barbarash O.L. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):88–93. [Russian: Капетникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):88–93]. DOI: 10.17116/terarkh201789188-93
9. Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Kudaiberdieva G.Z., Abdrakhmanov A.S. Factors associated with atrial fibrillation in patients with hypertension and preserved left ventricle systolic function. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):37–46. [Russian: Тлеганова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Кардиология*. 2019;59(5S):37–46]. DOI: 10.18087/cardio.2617

10. Koval S.M., Snigurska I.O. Risk Factors of Atrial Fibrillation and Outstanding Issues of Its Prevention. Hypertension. 2016;5(49):61–9. [Russian: Коваль С.Н., Снегурская И.А. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики. Артериальная Гипертензия. 2016;5(49):61–9]. DOI: 10.22141/2224-1485.5.49.2016.83866
11. Velikanova E.A., Golovkin A.S., Matveeva V.G. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Ed. Barbarash L.S., Grigoriev E.V. - Kemerovo: Kuzbassvuzizdat;2013. - 149 p. [Russian: Великанова Е.А., Головкин А.С., Матвеева В.Г. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Под ред. Барбараша Л.С., Григорьева Е.В. - Кемерово: Кузбассвуиздат, 2013. – 149с]. ISBN 978-5-202-01182-5
12. Shevchenko Yu.L., Viller A.G., Borshev G.G., Litvinov A.A. The role of extra- and intracardiac circulation in patients with chronic coronary artery disease. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2018;13(4):10–7. [Russian: Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Борщев Г.Г., Литвинов А.А. Роль экстра- и интракардиального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018;13(4):10–7]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.77.39.002
13. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard J-B, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. Nature Reviews Cardiology. 2019;16(7):417–36. DOI: 10.1038/s41569-019-0166-5
14. Kolesnikov V.N., Ivanenko A.S., Krasnov A.Yu., Bulgakova N.E., Kokorin V.A., Yagoda A.V. et al. New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: risk prediction model. Creative Cardiology. 2017;11(2):118–28. [Russian: Колесников В.Н., Иваненко А.С., Краснов А.Ю., Булгакова Н.Е., Кокорин В.А., Ягода А.В., Боева О.И. Впервые возникшая фибрилляция предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования: моделирование риска. Креативная кардиология. 2017;11(2):118–28]. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-118-128

Малютина С.К.¹, Маздорова Е.В.¹, Шапкина М. Ю.¹, Авдеева Е. М.¹,
Симонова Г.И.¹, Губачек Я.А.², Бобак М.³, [Никитин Ю.П.]¹, Рябиков А. Н.¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² Институт клинической и экспериментальной медицины

Экспериментального медицинского центра, Прага, Чешская Республика

³ Университетский колледж, Лондон, Великобритания

ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ И ПРОФИЛЬ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГОРОДСКОЙ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ СТАРШЕ 55 ЛЕТ

Цель	Анализ частоты и профиля липидснижающей терапии (ЛСТ) у лиц с дислипидемиями (ДЛП) и кардиометаболическими заболеваниями (КМЗ) в популяционной выборке 55–84 лет в современный период (2015–2017 гг.).
Материал и методы	Несмотря на рекомендации по лечению ДЛП и наличие эффективных и безопасных липидснижающих препаратов, контроль ДЛП в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) недостаточен. Знания об уровне медикаментозной коррекции ДЛП в российской популяции ограничены, нуждаются в оценке ЛСТ в различных регионах, широком возрастном диапазоне и регулярном мониторинге, учитывая меняющиеся подходы к коррекции ДЛП. Случайная популяционная выборка мужчин и женщин в возрасте 55–84 лет (n=3 896) обследована в 2015–2017 гг. в Новосибирске (проект НАРИЕЕ). Объединенную категорию ДЛП устанавливали при уровнях холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $\geq 3,0$ ммоль/л или общего холестерина крови (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л, или триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, или приеме ЛСТ; объединенная группа ДЛП и КМЗ включала ишемическую болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) 2-го типа и ДЛП. Оценивали регулярный прием ЛСТ в течение последних 12 мес. без учета дозировки лекарственного препарата с кодированием по Анатомо-терапевтическо-химической классификационной системе (АТХ/АТС). Условным контролем уровня липидов в сыворотке крови считали достижение уровней ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л, ОХС $< 5,0$ ммоль/л и ТГ $< 1,7$ ммоль/л.
Результаты	В обследованной выборке суммарная распространенность ДЛП и КМЗ составила 88% (82,8% у мужчин, 91,3% у женщин; $p < 0,001$). ЛСТ принимали в группе ИБС 48,3% пациентов, в группе СД 2-го типа – 35,0%, в группе ДЛП – 29,4%, в группе ДЛП и КМЗ – 32,8% обследованных. Контроль уровня липидов в сыворотке крови достигнут среди всех лиц с ИБС – у 18,3% (37,9% среди принимающих ЛСТ); среди лиц с СД 2-го типа – у 9% (25,6% среди принимающих ЛСТ); среди лиц с ДЛП – у 7,3% (24,8% среди принимающих ЛСТ); в группе ДЛП и КМЗ – у 9,0% (27,6% среди принимающих ЛСТ) обследованных. Женщины с СД 2-го типа и ДЛП контролировали липиды крови чаще, чем мужчины ($p < 0,001$). В качестве ЛСТ 98,7% участников исследования принимали статины.
Заключение	В городской популяционной выборке 55–84 лет в 2015–2017 гг. 90% обследованных имеют ДЛП или КМЗ и, по меньшей мере, $\frac{3}{4}$ из них требуют контроля уровня липидов крови. Контроль уровня липидов в сыворотке крови достигнут при ИБС у каждого пятого и примерно у 40% среди принимающих ЛСТ. При СД 2-го типа или ДЛП контроль уровня липидов достигнут у каждого десятого и примерно у 25% среди принимающих ЛСТ. Частота контроля уровня липидов при ИБС у мужчин и женщин сопоставима; при СД 2-го типа и ДЛП мужчины контролировали уровень липидов реже, чем женщины. Около 70% лиц в объединенной группе с ДЛП и КМЗ и более 50% лиц с ИБС не принимали ЛСТ, что существенно влияет на недостаточный контроль липидов в крови в первичной и вторичной профилактике атеросклеротических ССЗ в популяции.
Ключевые слова	Дислипидемия; липидснижающая терапия; популяция; когорта НАРИЕЕ
Для цитирования	Malyutina S. K., Mazdorova E. V., Shapkina M. Yu., Avdeeva E. V., Simonova G. I., Hubacek J. A. et al. The frequency and profile of drug treatment in subjects with dyslipidemias and cardimetabolic diseases in an urban russian population older then 55 years. Kardiologiia. 2021;61(12):49–58. [Russian: Малютина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М. Ю., Авдеева Е.М., Симонова Г.И., Губачек Я.А. и др. Частота применения и профиль липидснижающей терапии у лиц с дислипидемиями и кардиометаболическими заболеваниями в городской российской популяции старше 55 лет. Кардиология. 2021;61(12):49–58].
Автор для переписки	Маздорова Екатерина Викторовна. E-mail: mazdorova@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ключевым компонентом которых являются атеросклеротические ССЗ, являются причиной более чем 4 млн смертей в Европе ежегодно [1]. В России на долю ССЗ приходится около 850 тыс. смертей в год с коэффициентами смертности 579,6 и 573,7 на 100 тыс. населения в 2018 и 2019 гг. соответственно [2, 3]. В настоящее время результаты эпидемиологических, плацебо-контролируемых клинических исследований и анализы менделевской рандомизации убедительно доказывают причинную роль холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и аполипопротеинов В-содержащих (ароВ) липопротеинов в развитии атеросклеротических ССЗ с кумулятивным эффектом, а также вклад снижения уровня ХС ЛНП и ароВ липопротеинов в пропорциональное снижение риска развития ССЗ [4–7]. Недавние Европейские рекомендации (2019) по лечению дислипидемии (ДЛП) определяют целевые уровни ХС ЛНП у пациентов из группы очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска развития ССЗ ниже 1,4, 1,8, 2,6 и 3,0 ммоль/л соответственно [4].

Несмотря на регулярное обновление рекомендаций по ведению пациентов с ДЛП [4, 8–14] и наличие эффективных и безопасных липидснижающих препаратов с ключевой позицией статинов, контроль ДЛП недостаточен в первичной и вторичной профилактике ССЗ [15–17].

Оценка следования рекомендациям по профилактике ССЗ, в том числе в отношении ДЛП, наиболее последовательно проводилась в исследованиях EUROASPIRE I–V [15, 18, 19], NHANES [20–24], ЭССЕ-РФ [25–27].

Имеется существенная гетерогенность между странами в эффективности лечения ДЛП [15] и показано региональное перемещение глобального эпицентра неоптимальных уровней холестерина из стран с высоким доходом на душу населения в северо-западной Европе, Северной Америке и Австралии в страны юго-восточной Азии и Океании [28]. Знания о частоте назначения медикаментозной терапии и контроле ДЛП в российской популяции в большей степени сфокусированы на клиническом анализе. Популяционные исследования нуждаются во взгляде на профиль липидснижающей терапии (ЛСТ) в различных регионах, широком возрастном диапазоне и регулярных мониторинговых оценках ввиду меняющихся подходов к коррекции ДЛП.

Настоящая статья продолжает системную серию работ по изучению профиля фармакотерапии кардиометаболических заболеваний (КМЗ) в современной российской популяции на примере популяционной городской выборки Новосибирска [29, 30].

Цель

Анализ частоты и профиля ЛСТ у лиц с ДЛП и КМЗ в популяционной выборке 55–84 лет в современный период (2015–2017 гг.).

Материал и методы

Исследование выполнялось на материале популяционной когорты (международный проект «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование», проект НАРПЕЕ), г. Новосибирск. Базовая случайная выборка мужчин и женщин 45–69 лет сформирована среди жителей двух районов, типичных для г. Новосибирска по инфраструктуре, демографическим показателям и уровню миграции населения. Выборка сформирована на основе избирательных списков с помощью таблицы случайных чисел и стратифицирована по 5-летним возрастным группам; дизайн и протокол проекта опубликованы ранее [31]. Исходно обследованы 9 360 человек в 2003–2005 гг. (98% участников европейской расы, отклик 61%), повторные скрининги в когорте проводили в 2006–2008 и 2015–2017 гг. Объектом настоящего исследования явилась выборка участников 3-го скрининга 2015–2017 гг. (n=3 898, возраст 55–84 года, отклик 60,1%). В анализ включены 3 896 человек с необходимым набором данных. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн настоящей работы – одномоментное (поперечное) исследование. Протокол и методики исследования опубликованы ранее [31] и включали эпидемиологическую оценку ССЗ и факторов риска их развития с использованием стандартизованных опросников (медицинская история артериальной гипертензии – АГ и сахарного диабета – СД и их лечения, история ССЗ и других хронических заболеваний, курение, употребление алкоголя, социально-демографические характеристики) и объективных измерений (антропометрия, измерение уровня артериального давления – АД, электрокардиография, уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови).

АД измеряли трехкратно тонометром Omron M-5 на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха, использовали среднее из 3 измерений АД. АГ устанавливали по критериям Европейских рекомендаций 2018 г. [32] при уровнях систолического или диастолического АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 нед. Рассчитывали индекс окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}).$$

Курящим считали человека, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в день. Употребление алкоголя оценива-

ли по опроснику градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (GFR) и выделяли 5 групп по частоте употребления: непьющие, употребляющие алкоголь менее 1 раза в месяц, 1–3 раза в месяц, 1–4 раза в неделю, 5 раз и более в неделю. ЭКГ регистрировали в 12 отведениях с кодированием по Миннесотскому коду (МК). Образцы крови брали натощак, уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и глюкозы в сыворотке крови измеряли ферментативным методом на автоанализаторе KoneLab 300i. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Пересчет содержания глюкозы в сыворотке крови натощак в показатели плазмы крови (ГП) проводили по формуле Европейской ассоциации по изучению СД (2007):

$$\text{ГП} = -0,137 + 1,047 \times \text{концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)}.$$

Объединенную категорию ДЛП устанавливали при ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л, или ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, или ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или на фоне приема ЛСТ на основании распространенного в популяционных исследованиях подхода и с использованием рекомендаций по лечению дислипидемий и профилактике ССЗ на период обследования [8, 10, 13, 14]. В популяционном скрининге были недоступны данные для полного определения категорий общего риска развития ССЗ и дифференциации целевых уровней ХС ЛНП согласно современным рекомендациям [4]. С учетом этого, а также для сопоставимости с рядом крупных эпидемиологических исследований в настоящей работе мы устанавливали единую категорию «условный» контроль липидов крови. Условным контролем липидов считали достижение уровней ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л, ОХС $< 5,0$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л.

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) по эпидемиологическим критериям устанавливали при положительной оценке опросника Rose на выявление стенокардии напряжения или ишемических изменений ЭКГ (классы 1, 4, и 5 по МК) [33, 34], или медицинской истории инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома, коронарной реваскуляризации (подтвержденных информацией о госпитализации). Объединенную категорию ССЗ устанавливали при ИБС по указанным критериям или истории мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки (подтвержденных информацией о госпитализации). СД 2-го типа устанавливали при указании на историю СД с лечением и/или при уровне ГП крови натощак ≥ 7 ммоль/л [35]. Для настоящего анализа также выделяли объединенную группу лиц с ДЛП и КМЗ (ДКМЗ), которая включала лиц с ИБС или СД 2-го типа, или ДЛП.

Регулярный прием ЛСТ определяли как ежедневный прием в течение последних 12 мес без учета дозирования лекарственного препарата. Кодирование лекарствен-

ных средств проводили по Анатомо-терапевтическо-химической классификационной системе (АТХ/АТС) [36]. В анализ включены следующие препараты: статины (Ст; код С10АА), фибраты (код С10АВ), эссенциальные жирные кислоты (Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, код С10АХ), секвестранты желчных кислот (код С10АС), дериваты никотиновой кислоты (код С10АД), ингибиторы абсорбции холестерина, в том числе эзетимиб (код С10АХ09), ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), в том числе алирокумаб (код С10АХ14). Кодирование осуществляли 3 врача-кардиолога. Воспроизводимость кодировки классов лекарственных препаратов оценивали двойным слепым методом (в 10% случайной подвыборке), коэффициент согласия каппа составил 0,84.

В исследование включены 3896 человек. В анализ на первом этапе включены 3430 лиц с ДЛП и/или КМЗ. Из них 1125 человек принимали ЛСТ и были включены в анализ на втором этапе. Число лиц, указавших конкретное лекарственное средство, составило 478 (50%). В дальнейшем мы анализировали пропорцию условного контроля уровня липидов в крови среди лиц с отдельными заболеваниями (ИБС, СД 2-го типа, ДЛП) и в объединенной группе ДЛП с КМЗ.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета SPSS 13.0. Данные представлены в виде средних и стандартного отклонения – М (SD) или в виде пропорций – n (%). Частоту признака в группах сравнивали с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и критерия Кохрана–Мантеля–Хензеля. Для количественных сравнений применяли дисперсионный анализ ANOVA; при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики изучаемой выборки 55–84 лет представлены в табл. 1.

Средний возраст обследованных составил 69,3 (6,89) года и достоверно не различался у мужчин и женщин. Распределение обследованных по 10-летним группам составило: 32,1% в возрасте 55–64 лет, 40% в возрасте 65–74 лет и 27,2% в возрасте 75 лет и старше. Мужчины по сравнению с женщинами имели более высокие уровни АД, уровень ГП, индекс ОТ/ОБ, выше частоту развития ИБС и ССЗ, курения и регулярного употребления алкоголя. Женщины по сравнению с мужчинами имели более высокие ИМТ, уровни липидов в сыворотке крови, частоту развития АГ и применения гипотензивной терапии, схожую распространенность СД 2-го типа с большей частотой приема сахароснижающей терапии; чаще имели низкий уровень образования и статус «одиноких».

Таблица 1. Характеристика изучаемой популяционной выборки (мужчины и женщины в возрасте 55–84 лет, Новосибирск, n=3 896)

Показатель	Общая выборка	Мужчины	Женщины	p
Обследованы	3 896	1 499 (38,42)	2 397 (61,58)	—
Возраст, годы	69,29 (6,89)	69,04 (6,95)	69,46 (6,85)	0,061
САД, мм рт. ст.	145,72 (21,31)	146,88 (20,64)	145,0 (21,69)	0,007
ДАД, мм рт. ст.	83,63 (11,37)	85,79 (11,82)	82,28 (10,87)	<0,001
ЧСС, уд/мин	71,75 (11,41)	71,34 (12,16)	72,01 (10,91)	0,084
ИМТ, кг/м ²	29,47 (5,49)	27,76 (4,59)	30,55 (5,73)	<0,001
ОТ/ОБ	0,90 (0,08)	0,95 (0,07)	0,87 (0,07)	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,46 (1,19)	5,17 (1,14)	5,65 (1,19)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,46 (1,06)	3,28 (0,99)	3,58 (1,08)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32 (0,39)	1,24 (0,38)	1,38 (0,38)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,49 (0,92)	1,44 (0,89)	1,52 (0,94)	<0,005
ГП, ммоль/л	6,34 (1,81)	6,41 (1,83)	6,29 (1,8)	0,041
АГ, n (%)	3137 (80,9)	1162 (78,0)	1975 (82,6)	<0,001
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	2399 (77,4)	723 (62,8)	1676 (86,1)	<0,001
СД, n (%)	803 (20,8)	299 (20,1)	504 (21,2)	0,463
Лечение СД (среди лиц с СД), n (%)	470 (59,3)	141 (47,6)	329 (66,2)	<0,001
ИБС, n (%)	573 (14,9)	261 (17,5)	312 (13,2)	<0,001
ССЗ, n (%)	769 (19,9)	337 (22,6)	432 (18,2)	0,001
Менопауза, n (%)	—	—	1924 (81,5)	—
Курение, n (%)				
• курящие	714 (18,6)	572 (38,5)	142 (6,0)	<0,001
• бывшие курильщики	515 (13,4)	410 (27,6)	105 (4,4)	
• некурящие	2619 (68,1)	504 (33,9)	2115 (89,5)	
Частота употребления алкоголя, n (%)				
• 5 раз в неделю	47 (1,2)	40 (2,7)	7 (0,3)	<0,001
• 1–4 раза в неделю	413 (10,7)	326 (21,9)	87 (3,7)	
• 1–3 раза в месяц	835 (21,7)	444 (29,9)	391 (16,6)	
• менее 1 раза в месяц	1609 (41,8)	413 (27,8)	1196 (50,6)	
• непьющие	944 (24,5)	263 (17,7)	681 (28,8)	
Образование, n (%)				
• начальное	246 (6,3)	86 (5,7)	160 (6,7)	<0,001
• профессиональное	1063 (27,3)	335 (22,3)	728 (30,4)	
• среднее	1252 (32,1)	478 (31,9)	774 (32,3)	
• высшее	1335 (34,3)	600 (40,0)	735 (30,7)	
Семейный статус, n (%)				
• одинокий (ая)	1535 (39,9)	230 (15,5)	1305 (55,1)	<0,001
• женат/замужем	2319 (60,2)	1258 (84,5)	1061 (44,9)	

Данные представлены в виде Mean (SD) или n (%). p – для сравнения по полу; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ГП – глюкоза плазмы крови; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Частота развития ДЛП составила 83,1%. В структуре ДЛП доля комбинаций ХС ЛНП >3 ммоль/л с повышенным уровнем ОХС или ТГ составила 75,5%; изолированное повышение уровня ХС ЛНП, или ОХС, или ТГ – от 2,4 до 1,3%; около 14% пришлось на другие комбинации. Частота объединенной категории ДЛП и КМЗ в выборке составила 88% и была выше у женщин, чем у мужчин. ЛСТ получали 32,8% лиц с ДКМЗ, женщины чаще, чем мужчины. Около 50% лиц с ДКМЗ не получали ЛСТ и еще 17,1% не дали информации по поводу ЛСТ. Среди получающих ЛСТ около 50% сообщили о приеме

препаратов для коррекции уровней липидов крови без указания конкретного препарата. Контроль уровней липидов в крови до условных целевых достигался у 9% лиц с ДКМЗ, у женщин чаще, чем у мужчин (табл. 2).

Среди лиц с ДКМЗ в числе ЛСТ принимали статины – 98,7% обследованных, фибраты или эссенциальные жирные кислоты (ЭЖК) – менее 1%, ЛСТ прочих классов участники исследования не принимали. Комбинированную ЛСТ принимали 0,4% лиц с ДКМЗ.

В табл. 3 отражена частота развития ЛСТ и контроль уровня липидов в крови в группах лиц с ИБС, СД 2-го

Таблица 2. Частота липидснижающей терапии и распределение основных классов препаратов среди лиц с дислипидемиями и кардиометаболическими заболеваниями (ИБС и/или СД 2-го типа и/или ДЛП)

Показатель	Всего	Мужчины	Женщины	p
Обследовано	3 896	1 499	2 397	—
ДЛП и кардиометаболические заболевания	3 430 (88,0)	1 241 (82,8)	2 189 (91,3)	<0,001
ЛСТ среди лиц с ДЛП и кардиометаболическими заболеваниями (всего)	1 125 (32,8)	263 (21,2)	862 (39,4)	<0,001
Не получают ЛСТ	1 718 (50,1)	631 (50,8)	1 087 (49,6)	
Нет данных о получении ЛСТ	578 (17,1)	347 (28,0)	240 (11,0)	
Доля ЛСТ с указанием лекарственного средства	478 (42,5)	132 (50,2)	346 (40,1)	0,004
Доля недифференцированной ЛСТ	647 (57,5)	131 (49,8)	516 (59,9)	
Контроль липидов крови (среди лиц с ДЛП и кардиометаболическими заболеваниями всего)	310 (9,0)	94 (7,6)	216 (9,9)	<0,001
Контроль липидов крови (среди получающих ЛСТ)	310 (27,6)	94 (35,7)	216 (25,1)	<0,001
Классы ЛСТ среди лиц, указавших лекарственные средства, n= 478				
Липидснижающая терапия, абс. число	478	132	346	—
Статины	472 (98,7)	132 (100)	340 (98,3)	0,128
Фибраты	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,536
Эссенциальные жирные кислоты	7 (0,7)	0	7 (2,0)	0,100
Секвестранты желчных кислот	0	0	0	—
Дериваты никотиновой кислоты	0	0	0	—
Ингибиторы абсорбции холестерина	0	0	0	—
Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа	0	0	0	—
Комбинированная ЛСТ	2 (0,4)	2 (1,5)	0	0,381

p – для сравнения по полу. Данные представлены в виде n (%), если не указано иное.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ДЛП – дислипидемия; ЛСТ – липидснижающая терапия.

Таблица 3. Частота применения липидснижающей терапии и эффективного контроля уровня липидов в крови среди лиц с ИБС, СД 2-го типа и ДЛП

Показатель	ИБС	СД 2-го типа	ДЛП (без ИБС/СД 2-го типа)	p
Обследованы/ответили на вопрос о приеме АСТ	573/549	803/734	2197/1718	—
Получают АСТ, n (%)	277 (48,3)	281 (35,0)	646 (29,4)	<0,001
Не получают АСТ, n (%)	272 (47,5)	453 (56,4)	1072 (48,8)	
Нет данных о получении АСТ, n (%)	24 (4,2)	69 (8,6)	479 (21,8)	
Доля АСТ с указанием лекарственного средства, n (%)	150 (54,2)	120 (42,7)	246 (38,1)	<0,001
Доля недифференцированной АСТ, n (%)	127 (45,8)	161 (57,3)	400 (61,9)	
Контроль уровня липидов в крови, n (%)				
в группе заболевания всего	105 (18,3)	72 (9,0)	160 (7,3)	<0,001
среди получающих АСТ	105 (37,9)	72 (25,6)	160 (24,8)	<0,001
среди указавших препарат АСТ	86 (57,3)	56 (46,7)	113 (45,9)	0,046
при недифференцированной АСТ	19 (15,0)	16 (9,9)	47 (11,8)	0,307

ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ДЛП – дислипидемия; ЛСТ – липидснижающая терапия.

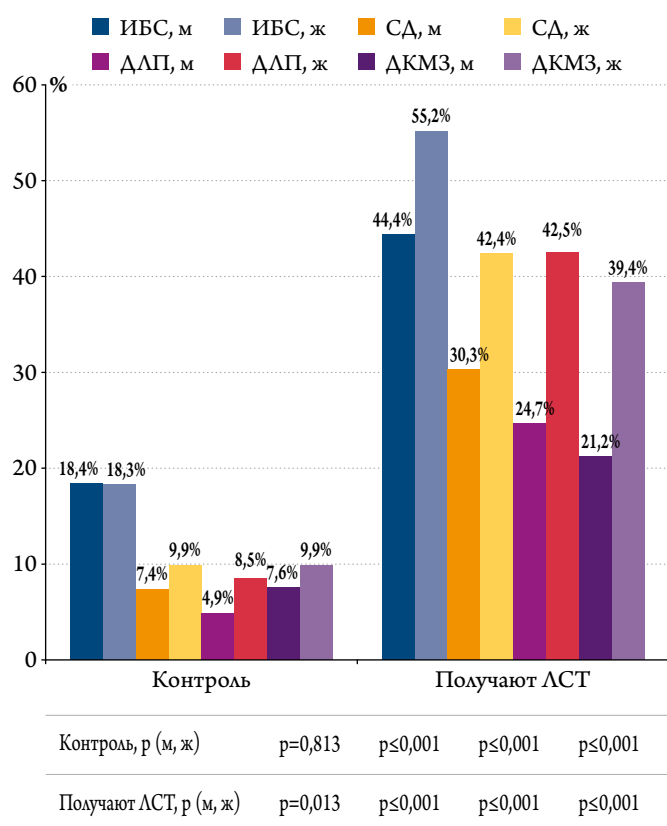
типа и ДЛП. Так, в группе ИБС доля лиц, принимающих ЛСТ, была выше (48,3%) по сравнению с остальными группами ($p<0,001$). Контроль уровня липидов в крови в группе ИБС также был почти в 2 раза выше, чем в остальных группах. Эта тенденция сохранялась среди лиц, получающих ЛСТ (37,9% в группе ИБС против 25,6 и 24,8%; $p<0,001$). При оценке среди участников, указавших название конкретного препарата, контролировали показатели липидов крови также лучше респонденты в группе с ИБС – 57,3%, а группы с СД 2-го типа и ДЛП мало различались между собой (46,7 и 45,9% соответственно). Практически 50% обследованных лиц не получали ЛСТ.

При разделении по полу контроль уровня липидов был практически одинаковым у мужчин и женщин с ИБС, но в остальных группах контроль был лучше у женщин, чем у мужчин (рис. 1).

Обсуждение

В популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет г.Новосибирска суммарная распространенность ДЛП и КМЗ (ИБС, СД 2-го типа и ДЛП) составила 88%. Среди лиц с ИБС ЛСТ принимали около 50%, в группе СД 2-го типа – 35%, в группе ДЛП – 29% и в объединенной группе ДЛП и КМЗ – 33% обследованных. Условный контроль уровня липидов в крови был достигнут у 18%

Рисунок 1. Частота применения липидснижающей терапии (ЛСТ) и условный контроль уровня липидов крови среди мужчин и женщин с ИБС, СД 2-го типа, дислипидемией и в объединенной группе дислипидемии и кардиометаболическими заболеваниями (ДКМЗ)



Получают ЛСТ – доля лиц, которые получают ЛСТ в группе конкретного заболевания (ИБС, СД 2-го типа, ДЛП и ДКМЗ); «Контроль липидов» – доля лиц, достигших условных целевых показателей липидов крови в группе конкретного заболевания (ИБС, СД 2-го типа, ДЛП и ДКМЗ).

обследованных лиц с ИБС и у каждого десятого в группах с СД 2-го типа и ДЛП. Среди принимающих ЛСТ уровень липидов в крови контролировали 38% участников с ИБС и каждый четвертый в группах с СД 2-го типа и ДЛП. Женщины контролировали уровень липидов в крови чаще, чем мужчины.

Оценка лечения ДЛП в различных регионах мира проводилась в исследованиях EUROASPIRE I–V [15, 18, 19], NHANES [20–24], ЭССЕ-РФ [25–27]. Исследование EUROASPIRE по вторичной профилактике ССЗ в Европе проводилось среди пациентов 18–80 лет через 6 мес – 2 года после коронарного осложнения; V этап выполнен в 130 центрах 27 стран, 2016/17 гг. [15, 19]. По данным V этапа исследования EUROASPIRE, ЛСТ получали около 84%, из них 33% не достигали целевых уровней ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. По данным IV этапа исследования (2014–2015 гг.) [18], в российской выборке EUROASPIRE 74,9% пациентов с ожирением и избыточной массой тела получали ЛСТ против 86,6% в европей-

ской популяции. Эффективный контроль липидов был достигнут только у 15,9% российских пациентов, принимавших гиполипидемические препараты.

По данным исследования NHANES (США) в 2013–2014 гг. [20], частота лечения статинами составляла 64,6, 65,5, 46,2 и 30,3% соответственно среди лиц с атеросклеротическими ССЗ (21 год и старше), повышенными уровнями ХС ЛНП ≥190 мг/дл (21 год и старше), у лиц 40–75 лет с СД 2-го типа и лиц 40–75 лет с риском развития атеросклеротических ССЗ ≥7,5%. При сравнении этапов исследования NHANES 1999–2000 гг. и 2015–2016 гг. частота приема ЛСТ среди лиц с атеросклеротическими ССЗ (в сопоставимых с нашими возрастными группами 40–85 лет) увеличилась с 37,1 до 69,2% [22], что сопровождалось снижением уровня ХС ЛНП на 23%, ХС не-ЛВП на 21% и ТГ на 28%. В исследовании ЭССЕ-РФ 2012–2014 гг. в популяции 25–64 лет [26, 27] ЛСТ принимали около 7% лиц в категориях высокого и очень высокого риска с достижением целевых уровней ХС ЛНП у 14,4% мужчин и 4,8% женщин. Наиболее часто статины принимали участники, перенесшие ИМ (40% мужчин и 28% женщин), в группе ИБС принимали ЛСТ 23% мужчин и 13% женщин, в группе СД 2-го типа – около 12% мужчин и женщин [27].

По данным обзора литературы, de la A. Sierra и соавт. [17], распространенность гиперхолестеринемии составляет от 50 до 84% среди пациентов с СД 2-го типа, 64–74% – у больных ИБС, 40–70% – у больных ИМ и 60–80% – у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Контроль содержания липидов в сыворотке крови на фоне ЛСТ был весьма вариабельным – от 15 до 65%.

Сопоставление наших результатов с блоком клинических работ и блоком популяционных исследований требует осторожности ввиду различия групп пациентов с манифестными ССЗ и популяционной выборки, различия в возрасте и дизайне работ. Поэтому наши сопоставления ограничены суждением о направлении и порядке различий по частоте приема ЛСТ и, где это возможно, отнесены к сопоставимым возрастным группам. Наши данные о том, что более 50% обследованных лиц с ИБС и около 70% лиц с ДЛП не принимают ЛСТ, согласуются с показателями клинико-амбулаторных исследований и регистров (АРГО, РЕКВАЗА) [37, 38]. Закономерно частота применения ЛСТ в нашей популяционной выборке была примерно в 2 раза ниже, чем среди участников исследования EUROASPIRE-V, перенесших коронарное осложнение и имевших четкие показания к назначению ЛСТ. Частота приема ЛСТ в Новосибирске в группах основных КМЗ была в 1,5 раза ниже, чем в исследовании NHANES (в сопоставимых возрастных группах). Частота приема ЛСТ у лиц с ИБС и СД 2-го типа в выборке Новосибирска была выше, чем в ЭССЕ-РФ по 13 регионам России,

что связано с более молодым возрастом выборок в ЭССЕ (25–64 года) [27].

ЛСТ в обследованной популяции представлена статинами в 99% случаев, доля фибратов и ЭЖК суммарно составила 1%, комбинированная ЛСТ была крайне редкой (0,4%). Следует отметить, что в исследовании EUROASPIRE-V в 2016–2017 гг. доля комбинации высокоинтенсивной терапии статинами с эзетимибом составила только 2,7%, а ингибиторы PCSK9 получали 15 человек из всего массива групп коронарных пациентов в 130 центрах 27 стран [15]. Это связано с ограниченным распространением указанных препаратов в период данного исследования и также было характерным и для нашей выборки.

В нашей популяционной выборке частота применения ЛСТ была выше у женщин, чем у мужчин, для всех исследованных КМЗ. Контроль уровня липидов в крови среди принимающих ЛСТ был сопоставим для мужчин и женщин с ИБС (18%) и достигался чаще у женщин, чем у мужчин при СД 2-го типа и ДЛП. Большая приверженность женщин к ЛСТ и лучший контроль уровня липидов в нашей выборке отличаются от данных исследования NHANES (среди лиц с ДЛП получали ЛСТ 67% мужчин и 56% женщин и контролировали уровни липидов в крови 63 и 51% соответственно) [39] и EUROASPIRE-V (получали ЛСТ 85,6% мужчин и 80,3% женщин, контролировали уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л 69,6 и 51% соответственно) [15]. В исследовании ЭССЕ-РФ приоритет женщин в приеме ЛСТ касался только групп высокого и умеренного риска и был противоположным в группе очень высокого риска; кроме того, мужчины достигали целевой уровень ОХС чаще, чем женщины (14,4 и 4,8% соответственно) [27]. Причины разнонаправленных гендерных зависимостей могут быть связаны с лучшей «заботой о здоровье» у женщин без ССЗ, чем у мужчин, но в группе высокого риска при установленном ССЗ и после ИМ описан более регулярный контроль факторов риска у мужчин [15].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Уровень липидов в крови измеряли на одном визите, что может влиять на идентификацию ДЛП. Однако стандартизованная процедура забора крови (8 ч голодания, единый персонал и протокол хранения) и выполнение анализов по унифицированному протоколу на одном автоанализаторе KoneLab 300i с использованием единых наборов Thermo Fisher в сертифицированной лаборатории НИИТГПМ минимизируют это ограничение. Использовали самооценку профиля ЛСТ и конкретные лекарственные средства называли около 50% получающих ЛСТ, что может быть источником погрешностей. Однако сам факт приема ЛСТ

в большинстве случаев может расцениваться как прием статинов; кодирование по АТХ/АТС проводили 3 сертифицированных кардиолога в подгруппе, составляющей 10% от выборки, использовали двойной слепой метод (коэффициент согласия 0,84); это позволяет исключить существенные погрешности результатов. В популяции мы не имели возможности учитывать режим и дозировку лекарственных средств и выделить варианты высокоинтенсивной или низко- и среднеинтенсивной терапии статинами, но это не влияло на оценку частоты применения и профиля ЛСТ. В популяционном скрининге мы не имели данных для установления полных критериев групп риска и применения дифференцированных современных целевых уровней ХС ЛНП, поэтому устанавливали условную категорию контроля липидов крови (ХС ЛНП <3,0 ммоль/л, ОХС <5,0 ммоль/л и ТГ <1,7 ммоль/л). Этот подход определил достижение целевых уровней для групп низкого риска, что предполагает недооценку дефицита контроля липидов в группах более высокого риска, однако не влияет на выявленный факт недостаточного контроля липидов крови в целом. Кроме того, эпидемиологический подход обеспечил сопоставимость с рядом популяционных, в том числе долгосрочных исследований для динамической оценки. Результаты анализа ограничены новосибирской выборкой и не экстраполируются на другие регионы РФ. В то же время исследована типичная городская популяция, имеющая характерные для страны эпидемиологический профиль, практику медицинской помощи, а также сопоставимые со среднероссийским уровнем смертности от ССЗ, и результаты позволяют констатировать недостаточность ЛСТ на примере определенной российской популяции. Анализ в выборке преимущественно пожилого возраста ограничивает генерализацию результатов, но с учетом наибольшей распространенности КМЗ в старшем возрасте результаты информативно отражают профиль ЛСТ в более подверженной части популяции.

Имеется серия работ, анализирующих ЛСТ в амбулаторно-клинических исследованиях в отечественной практике [16, 37, 38, 40], но опубликованы единичные популяционные российские данные по ЛСТ в 2012–2014 гг. [27], и наш анализ, таким образом, осуществил мониторинг на популяционном уровне в современный период. Анализ подтвердил недостаточную частоту применения ЛСТ и недостаточный контроль уровня липидов в крови среди получающих ЛСТ – у 70% лиц с КМЗ и более чем у 50% лиц с ИБС в пожилом возрасте. В исследованной выборке пожилого возраста частота контроля уровня липидов в крови практически не зависит от пола при ИБС, но имеется большая вероятность неэффективного контроля у мужчин с СД 2-го типа и ДЛП по сравнению с женщинами.

Заключение

В популяционной выборке 55–84 лет, обследованной в типичном российском городе в 2015–2017 гг., практически 90% обследованных имеют дислипидемию или кардиометаболическое заболевание, и ¾ из них нуждаются в контроле уровня липидов в крови. Контроль уровня липидов в крови достигнут среди лиц с ишемической болезнью сердца у каждого пятого и примерно у 40% среди принимающих липидснижающую терапию. Среди лиц с сахарным диабетом 2-го типа или дислипидемией контроль уровня липидов в крови был достигнут у каждого десятого и примерно у 25% среди принимающих липидснижающую терапию. Частота контроля уровня липидов в крови была одинаково недостаточной у мужчин и женщин с ишемической болезнью сердца, а при сахарном диабете 2-го типа и дислипидемии мужчины контролировали уровень липидов в крови реже, чем женщины.

Около 70% лиц в объединенной группе с дислипидемией и кардиометаболическим заболеванием и более 50% лиц с ишемической болезнью сердца не принимают липидснижающую терапию, что существенно влияет

на недостаточный контроль уровня атерогенных липидов в крови в первичной и вторичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в популяции.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ст.н.с., к.биол.н. Вережкину Е. Г. за подготовку базы данных; Prof. H. Pikhart, Ass. Prof. A. Peasey, Ass. Prof. M. V. Holmes, Dr. D. Stefler за рекомендации при планировании исследования и по оформлению статьи.

Финансирование

Проект НАРПЕЕ поддержан грантом Wellcome Trust (081081A1A), исследование третьей волны поддержано грантом РФФИ №20-15-00371. Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ №19-013-00954 и ГЗ РАН (AAAA-A17-117112850280-2).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *European Heart Journal*. 2015;36(40):2696–705. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv428
2. Federal State Statistics Service. Russian statistical yearbook 2019. Statistical handbook. -M.: Rosstat;2019. - 708 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник. 2019. Статистический сборник. – М.:Росстат; 2019. –708с. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2019.pdf]. ISBN 978-5-89476-473-3
3. Federal State Statistics Service. Natural movement of the population in the context of the subjects of the Russian Federation. 2019. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения в разрезе субъектов российской федерации. 2019. Доступно на: https://www.gks.ru/free_doc/2019/demo/edn10-19.htm] [Internet] 2019.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
5. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2017;2(1):47–54. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4052
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
8. Graham IM, Catapano AL, Wong ND. Current guidelines on prevention with a focus on dyslipidaemias. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;67(Suppl 1):S4–10. DOI: 10.21037/cdt.2017.04.04
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281–344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
12. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
13. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid me-

- tabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3(28):5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22]
14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocrine Practice. 2017;23(Suppl 2):1–87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL
15. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis. 2019;285:135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
16. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Solovova A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):69–82. [Russian: Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллеальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):69–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
17. de la Sierra A, Pintó X, Guíjarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J et al. Prevalence, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain. Advances in Therapy. 2015;32(10):944–61. DOI: 10.1007/s12325-015-0252-y
18. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Monitoring the Secondary Prevention of Coronary Artery Disease in Europe and Russia: Results of the Russian Part of the International Multicenter Study EUROASPIRE IV. Kardiologiya. 2015;55(12):99–107. [Russian: Порогова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология. 2015;55(12):99–107]
19. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
20. American Heart Association. Prevalence and Number of US Adults Eligible for and Currently Using Statin Therapy by Race/Ethnicity (NHANES 2011–2014) – Health Metrics. 2018. [Internet] 2018. Available at: <https://aha2017chme.wpengine.com/prevalence-and-number-of-us-adults-eligible-for-and-currently-using-statin-therapy-by-race-ethnicity-nhanes-2011-2014/>
21. Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003–2012. NCHS data brief. 2014;177:1–8. PMID: 25536410
22. Vega GL, Grundy SM. Current trends in non-HDL cholesterol and LDL cholesterol levels in adults with atherosclerotic cardiovascular disease. Journal of Clinical Lipidology. 2019;13(4):563–7. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.05.012
23. Mefford MT, Rosenson RS, Deng L, Tanner RM, Bittner V, Safford MM et al. Trends in Statin Use Among US Adults With Chronic Kidney Disease, 1999–2014. Journal of the American Heart Association. 2019;8(2):e010640. DOI: 10.1161/JAHA.118.010640
24. Carroll MD, Fryar CD, Nguyen DT. Total and High-density Lipoprotein Cholesterol in Adults: United States, 2015–2016. NCHS data brief. 2017;290:1–8. PMID: 29155686
25. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
26. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P. et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the esse-rf study for the years 2012–2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62–7. [Russian: Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62–7]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67
27. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29–37. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29–37]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
28. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Taddei C, Zhou B, Bixby H, Carrillo-Larco RM, Danaei G et al. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. Nature. 2020;582(7810):73–7. DOI: 10.1038/s41586-020-2338-1
29. Malyutina S.K., Shapkina M.Yu., Ryabikov A.N., Mazdorova E.V., Avdeeva E.M., Shcherbakova L.V. et al. Characteristics of main drug therapy types in subjects with atrial fibrillation in population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):43–8. [Russian: Малутина С.К., Шапкина М.Ю., Рябиков А.Н., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М., Щербаклова Л.В. и др. Характеристика основных видов медикаментозной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий в популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):43–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-43-48
30. Malyutina S.K., Mazdorova E.V., Shapkina M.Yu., Avdeeva E.M., Maslakov N.A., Simonova G.I. et al. The profile of drug treatment in subjects aged over 50 years with hypertension in an urban russian population. Kardiologiya. 2020;60(3):21–9. [Russian: Малутина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Маслаков Н.А., Симонова Г.И. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. Кардиология. 2020;60(3):21–9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n948
31. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. BMC Public Health. 2006;6(1):255. DOI: 10.1186/1471-2458-6-255
32. 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
33. Cardiovascular Survey Methods. Rose GA, editor - Genève: WHO;1984. - 188 p. ISBN 978-92-4-240056-4
34. Kalinina A.M., Shalnova S.A., Gambaryan M.G., Eganyan R.A., Muromtseva G.A., Bochkareva E.V. et al. Epidemiological methods for identifying the main chronic non-communicable diseases and risk fac-

- tors during mass population surveys. Methodical guide. Edited by Prof. Boytsov S.A. - M.: GNICPM; 2015. - 96p. Av. at: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/metodposobie_epid_metody_viyavleniya_hniz_pri_massovih_obsledovaniyah.pdf. [Russian: Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г., Еганян Р.А., Муромцева Г.А., Бочкарева Е.В. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. Под ред. проф. Бойцова С.А. - М.: ГНИЦПМ; 2015. - 96с. Доступно на: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/metodposobie_epid_metody_viyavleniya_hniz_pri_massovih_obsledovaniyah.pdf]
35. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz108
36. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. [Internet] Available at: https://www.whocc.no/atc-ddd-index_and_guidelines/atc-ddd-index/
37. Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyov A.N., Zagrebelny A.V. et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44–50. [Russian: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44–50]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50
38. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253–60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260
39. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation*. 2019;139(8):1025–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550
40. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612–6. [Russian: Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-клинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):612–6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616

Самородская И. В.¹, Семенов В. Ю.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

СМЕРТНОСТЬ ОТ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПЕРИОД С 2013 г. ПО 2019 г.

Цель	Анализ динамики и региональных различий смертности от артериальной гипертензии (АГ) в период 2013–2019 гг.
Материал и методы	Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний, в то же время нет единых международных критериев установления первоначальной причины смерти от АГ. Изучены данные за период между окончанием программы модернизации здравоохранения и началом реализации федерального проекта «Программа борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (2013–2019 гг.). Использованы представленные по запросу данные Росстата по форме С51 «Смерти по полу и однолетним возрастным группам» за 2013–2019 гг. по кодам, относящимся к АГ. Для каждой «причины» определены стандартизованный коэффициент смертности, его среднее значение, стандартное отклонение и коэффициент вариации. Для расчета стандартизованного коэффициента смертности использовали Европейский стандарт.
Результаты	За исследуемый период в России отмечено ежегодное снижение стандартизованного коэффициента смертности от АГ (за 6 лет в 1,7 раза, стандартизованного коэффициента смертности от всех причин в 1,15 раза). Однако только в 7 регионах получено ежегодное снижение стандартизованного коэффициента смертности от АГ, в большинстве субъектов Российской Федерации стандартизованный коэффициент смертности от АГ изменялся волнообразно. В 17 субъектах Российской Федерации стандартизованный коэффициент смертности от АГ увеличился в 2019 г. по сравнению с таковым в 2013 г., в том числе в Республике Северная Осетия – Алания – в 31,7 раза. В 2018 г. в Пензенской области и Республике Калмыкия не зафиксировано ни одного случая смерти, связанного с АГ. Максимальное значение стандартизованного коэффициента смертности в 2019 г. зарегистрировано в Чукотском автономном округе (85,13 на 100 тыс. населения), минимальное – в Пензенской области (0,14 на 100 тыс.). Соотношение максимального и минимального значений стандартизованного коэффициента смертности от АГ составило 622. Коэффициент вариации региональных стандартизованных коэффициентов смертности от АГ увеличился на 42,3% (с 86,8 до 123,5%).
Заключение	На фоне снижения стандартизованного коэффициента смертности от АГ в целом по Российской Федерации регионы демонстрируют неоднозначную динамику и высокую вариабельность стандартизованного коэффициента смертности. Полученные результаты в сочетании с данными международных исследований показывают, что различия по стандартизованным коэффициентам смертности от АГ обусловлены в значительной степени разными подходами к определению первоначальной причины смерти. Необходимо согласование на международном уровне терминологии и критериев определения первоначальной причины смерти от АГ.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; гипертоническая болезнь; смертность; первоначальная причина смерти
Для цитирования	Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu. Mortality from arterial hypertension in the regions of the Russian Federation in the period from 2013 to 2019. Kardiologiia. 2021;61(12):59–65. [Russian: Самородская И. В., Семенов В. Ю. Смертность от артериальной гипертензии в регионах Российской Федерации в период с 2013 г. по 2019 г. Кардиология. 2021;61(12):59–65]
Автор для переписки	Семенов Владимир Юрьевич. E-mail: semenov.opora@gmail.com

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) считается общепризнанным фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В 2017 г., по данным 195 стран, стандартизованный по возрасту коэффициент распространенности АГ составил 217,9 (95% интервал неопределенности (ИН) 184,1–254,1) на 100 тыс. населения, что на 7,4% выше, чем в 1990 г.

Стандартизованный по возрасту показатель смертности составил 12,3 (95% ИН 9,0–13,2) на 100 тыс. населения и снизился на 19,3% (95% ИН –29,7 – –8,1) по сравнению с 1990 г. [1]. Распространенность АГ среди населения разных стран значительно варьирует в зависимости от многих причин, в том числе от методики проведения исследований [2, 3]. Показатели смертности населения от АГ также существенно раз-

личаются между странами и регионами Российской Федерации.

Значение имеет уровень экономического развития страны или региона и, соответственно, уровень доходов населения. Стандартизованные показатели смертности от АГ в странах с низкими доходами выше, чем в экономически развитых странах [4]. Распространенность АГ в странах Европы со средним уровнем дохода составила 23,8% по сравнению с 15,7% в странах с высоким уровнем дохода [5], выше – в странах Центральной и Восточной по сравнению со странами южной и северной Европы [6]. Такая ситуация характерна также для России, где АГ в северных регионах распространена в большей степени, чем в южных [7].

Цель

Анализ динамики и региональных различий смертности от АГ (2013–2019 гг.).

Материал и методы

В исследование включены данные за период между окончанием программы модернизации здравоохранения и началом реализации федерального проекта «Программа борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (2013–2019 гг.).

В открытом доступе нет данных по умершим на основании всех четырехзначных кодов Международной классификации болезней (МКБ). Росстат формирует статистические материалы на основании первоначальной причины смерти, указанной в медицинском свидетельстве о смерти, и предоставляет по запросу данные в соответствии с краткой номенклатурой причин смерти Росстата, в которой часть кодов

Таблица 1. Коды МКБ, используемые в краткой номенклатуре причин смерти Росстата

Название	Код МКБ
ГБ с преимущественным поражением сердца	I11
ГБ с преимущественным поражением почек	I12
ГБ с преимущественным поражением сердца и почек	I13
Другие и неуточненные формы АГ	I10
Гипертензивная энцефалопатия	I67.4

МКБ – международная классификация болезней;
ГБ – гипертоническая болезнь.

Таблица 2. Стандартизованный коэффициент смертности от АГ (2013–2019 гг.)

Показатель	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
СКС от АГ	15,11	13,00	11,90	11,09	9,80	9,15	8,76
Коэффициент вариации, %	86,8	105,5	105,3	126,8	108,1	108,8	123,5
% от всех причин	1,41	1,25	1,14	1,10	1,03	0,96	0,94
СКС, все причины	1068,03	1041,29	1040,59	1012,59	952,25	952,82	928,33

СКС – стандартизованный коэффициент смертности.

МКБ объединены в одну строку. В МКБ-10 (и соответственно в краткой номенклатуре причин смерти Росстата) нет термина «артериальная гипертензия», есть термин «гипертоническая болезнь» (ГБ). Поэтому в табл. 1 использовался именно данный термин (как официальный), а в тексте статьи (при описании результатов и дискуссии) термин, используемый в клинической практике, – «артериальная гипертензия». Для расчета использованы представленные по запросу данные Росстата о среднегодовой численности населения в регионах РФ по годичным возрастным группам по полу и возрасту и числе умерших по форме С51 «Смерти по полу и однолетним возрастным группам» за 2013–2019 гг. В краткой номенклатуре причин смерти Росстата имеются следующие термины, и только трехзначные коды МКБ-10, относящиеся к АГ (табл. 1).

Обращает внимание, что в краткой номенклатуре причин смерти Росстата отсутствует код I15 – вторичные гипертензии. Этот код не используется как первоначальная причина смерти, поэтому, по информации Росстата, данный код не учитывается в краткой номенклатуре причин смерти Росстата.

Для каждой «причины» определены стандартизованный коэффициент смертности, его среднее значение для регионов, стандартное отклонение и коэффициент вариации (Cv). Для расчета стандартизованного коэффициента смертности использовали Европейский стандарт (European Standard Population). Расчеты выполняли с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России программы для ЭВМ «Расчет и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ» (свидетельство о государственной регистрации от 30.09.2016 г. №201666114).

Результаты

В табл. 2 представлены средние значения и коэффициент вариации стандартизованного коэффициента смертности от АГ за исследуемый период.

Как видно из табл. 2, за исследуемый период отмечается постоянное значительное снижение стандар-

Таблица 3. Динамика стандартизованного коэффициента смертности от АГ в субъектах Российской Федерации

Субъект РФ	Год	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014 /13	2015 /14	2016 /15	2017 /16	2018 /17	2019 /18	2019 /2013
Чувашская Республика		57,64	18,82	15,38	10,4	6,62	7,19	4,53	-38,83	-3,44	-4,98	-3,78	0,56	-2,66	-53,12
Чеченская Республика		79,35	92,97	99,03	142,03	49,93	48,85	29,05	13,62	6,06	43	-92,1	-1,08	-19,8	-50,3
Республика Марий Эл		50,55	16,49	13,32	9,74	9,83	3,13	3,45	-34,06	-3,17	-3,58	0,09	-6,7	0,32	-47,1
Республика Мордовия		49,48	8,29	5,62	5,77	4,58	5,13	7,06	-41,19	-2,67	0,16	-1,2	0,56	1,92	-42,42
Магаданская область		56,25	13,55	14,1	8,79	19,47	24,84	14,6	-42,7	0,55	-5,3	10,67	5,38	-10,25	-41,66
Республика Карелия		57,47	60,02	45,12	29,92	27,85	25,29	24,68	2,55	-14,9	-15,19	-2,07	-2,55	-0,62	-32,79
Ставропольский край		34,74	26,6	16,15	10,4	7,33	6,62	3,37	-8,14	-10,45	-5,75	-3,07	-0,71	-3,25	-31,37
Кабардино-Балкарская Республика		51,94	37,83	23,42	14,52	11,27	11,95	24,53	-14,11	-14,41	-8,89	-3,25	0,68	12,57	-27,41
Владимирская область		32,62	23,87	17,85	13,64	13,09	9,39	6,24	-8,75	-6,02	-4,21	-0,55	-3,7	-3,14	-26,37
Курская область		33,59	29,43	25,7	19,44	12,25	12,1	8,23	-4,16	-3,73	-6,26	-7,18	-0,15	-3,87	-25,36
Республика Калмыкия		26,84	14,16	1,79	1,04	0,81	0	1,73	-12,68	-12,37	-0,75	-0,24	-0,81	1,73	-25,11
Оренбургская область		38,35	23,15	19,43	16,47	16,57	15,94	13,73	-15,2	-3,72	-2,97	0,1	-0,62	-2,22	-24,62
Иркутская область		30,26	19,75	19,17	18,39	12,21	7,65	7,25	-10,51	-0,57	-0,79	-6,18	-4,56	-0,4	-23
Камчатская область		58,85	72,42	59,36	43,83	29,05	38,11	41,84	13,58	-13,06	-15,53	-14,78	9,06	3,73	-17,01
Республика Алтай		33,44	14,92	19,82	18,67	15,77	24,5	16,52	-18,52	4,9	-1,15	-2,9	8,73	-7,98	-16,93
Удмуртская Республика		19,14	23,25	22,21	18,76	17,64	6,42	4,12	4,11	-1,05	-3,45	-1,12	-11,22	-2,3	-15,02
Краснодарский край		18,8	15,05	11,07	11,94	7,83	5,77	3,86	-3,75	-3,98	0,87	-4,11	-2,06	-1,91	-14,95
Республика Татарстан		37	34,48	30,46	28,5	25,79	25	22,15	-2,52	-4,02	-1,95	-2,71	-0,79	-2,84	-14,85
Пермский край		17,66	9,33	5,95	6,39	7,05	4,7	3,01	-8,32	-3,38	0,44	0,66	-2,34	-1,7	-14,65
Ярославская область		29,04	23,99	20,19	18,13	14,19	15,76	14,53	-5,05	-3,8	-2,05	-3,95	1,57	-1,23	-14,51
Еврейская автономная область		28,2	33,18	44,57	30,47	20,99	22,79	14,13	4,99	11,38	-14,1	-9,48	1,8	-8,66	-14,06
Хабаровский край		20,68	15,19	17,92	17,7	12,96	7,81	8,22	-5,49	2,73	-0,22	-4,74	-5,14	0,41	-12,45
Тюменская область		19,45	17,47	19,55	22,29	19,72	12,77	7,77	-1,99	2,09	2,73	-2,57	-6,94	-5,01	-11,69
Псковская область		16,32	9,78	7,5	6,27	5,52	6,13	4,76	-6,53	-2,29	-1,23	-0,74	0,61	-1,38	-11,56
Кемеровская область		22,37	21,69	19,71	14,32	14,67	17,2	12,24	-0,67	-1,99	-5,39	0,35	2,54	-4,96	-10,12
Воронежская область		12,39	18,51	11,04	5,92	7,58	5,32	2,5	6,12	-7,47	-5,12	1,66	-2,26	-2,82	-9,89
Мурманская область		13,84	3,3	9,05	9,29	5,94	5,16	4,76	-10,54	5,75	0,24	-3,35	-0,77	-0,41	-9,08
Московская область		14,67	10,94	10,4	11,45	10,21	6,63	5,94	-3,73	-0,54	1,05	-1,24	-3,58	-0,69	-8,73
Тверская область		19,41	15,84	11,32	13,34	15,05	13,12	10,78	-3,57	-4,52	2,02	1,7	-1,92	-2,34	-8,63
Архангельская область		13,98	12,35	11,08	11,75	7,88	6,18	5,55	-1,62	-1,28	0,68	-3,88	-1,7	-0,63	-8,43
Нижегородская область		26,67	28,61	31,83	30,8	28,25	22,17	18,81	1,94	3,22	-1,03	-2,55	-6,07	-3,36	-7,87
Свердловская область		8,04	5,35	3,78	3,47	2,37	1,41	1,39	-2,68	-1,57	-0,31	-1,1	-0,96	-0,02	-6,64
Самарская область		7,4	5,21	4,31	1,98	1,23	1,11	1,1	-2,19	-0,9	-2,33	-0,75	-0,12	-0,02	-6,3
Новгородская область		15,59	10,26	6,93	7,62	8,74	7,17	9,38	-5,33	-3,33	0,69	1,12	-1,57	2,21	-6,21
Костромская область		21,44	21,17	20,12	15,47	15,27	18,82	15,37	-0,27	-1,06	-4,65	-0,19	3,54	-3,45	-6,07
Омская область		13,94	16,65	19,58	17,93	10,07	10,74	8,3	2,7	2,93	-1,65	-7,86	0,67	-2,44	-5,64
Республика Тыва		8,93	8	4,12	5,89	2,99	2,43	3,48	-0,93	-3,88	1,76	-2,89	-0,56	1,05	-5,45
Астраханская область		5,48	3,24	1,04	1,26	0,82	0,5	0,54	-2,24	-2,19	0,22	-0,44	-0,31	0,04	-4,93
Липецкая область		8,84	9,29	5,92	6,64	2,74	5,67	4,04	0,45	-3,37	0,72	-3,9	2,93	-1,63	-4,79
Калининградская область		8,62	6,64	8,23	7,08	4,8	5,94	3,85	-1,98	1,59	-1,14	-2,28	1,14	-2,1	-4,77
Республика Башкортостан		10,62	9,09	7,92	8,2	8,39	7,95	6,14	-1,53	-1,16	0,28	0,19	-0,45	-1,81	-4,48

тизованного коэффициента смертности от АГ, который за 6 лет снизился в 1,7 раза. При этом общая смертность населения России за тот же период снизилась в стандартизованном выражении всего в 1,15 раза. В результате вклад АГ в смертность населения, и ранее бывший незначительным, стал несущественным (менее 1% смертности от всех причин). Кроме того, обращает внимание не только значительная ве-

личина коэффициента вариации, но и его рост в 1,4 раза в 2019 г. по сравнению с 2013 г., что обусловлено различиями в изменениях стандартизованного коэффициента смертности от АГ как между субъектами РФ, так и в течение исследуемого периода в пределах одного и того же субъекта РФ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в отличие от среднероссийских величин, стандартизованный коэффициент

Таблица 3. Динамика стандартизованного коэффициента смертности от АГ в субъектах Российской Федерации (продолжение)

Субъект РФ	Год	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014 /13	2015 /14	2016 /15	2017 /16	2018 /17	2019 /18	2019 /2013
Волгоградская область		5,57	4,74	1,66	1,77	1,38	0,94	1,18	-0,83	-3,08	0,1	-0,38	-0,44	0,23	-4,4
Тамбовская область		7,79	7,58	5,64	5,89	5,22	3,6	3,56	-0,22	-1,94	0,25	-0,67	-1,62	-0,04	-4,24
Томская область		8,03	4,14	7,54	4,69	3,89	2,85	3,95	-3,89	3,4	-2,85	-0,8	-1,05	1,11	-4,08
Новосибирская область		7,63	8,81	6,13	4,09	3,2	3,31	3,61	1,19	-2,68	-2,04	-0,9	0,11	0,3	-4,02
Рязанская область		4,94	3,38	2,24	1,29	0,96	1,5	1,09	-1,56	-1,14	-0,94	-0,34	0,54	-0,41	-3,86
Алтайский край		10,63	11,4	9,42	9,34	4,6	5,19	7,01	0,77	-1,98	-0,08	-4,74	0,59	1,82	-3,62
Амурская область		6,78	6,37	5,71	3,29	3,09	7,94	3,17	-0,4	-0,66	-2,42	-0,2	4,85	-4,77	-3,6
Сахалинская область		7,78	9,64	6,21	7,38	2,81	2,69	4,46	1,86	-3,43	1,17	-4,57	-0,12	1,76	-3,32
Республика Коми		18,55	18,37	18,55	17,34	17,1	14,25	15,37	-0,19	0,19	-1,22	-0,23	-2,86	1,12	-3,18
Республика Дагестан		8,76	7,56	8,02	6,1	4,3	3,81	6,25	-1,2	0,46	-1,91	-1,81	-0,49	2,45	-2,5
Республика Бурятия		3,07	2,86	0,58	0,8	0,84	0,49	0,87	-0,21	-2,28	0,22	0,05	-0,36	0,38	-2,2
Забайкальский край		10,78	8,33	14,26	18,59	16,2	8,8	8,67	-2,44	5,93	4,32	-2,38	-7,4	-0,14	-2,11
Белгородская область		5,05	3,84	4,19	3,19	2,7	2,73	3,21	-1,22	0,35	-1	-0,49	0,03	0,47	-1,85
Республика Хакасия		20,1	11,56	16,96	18,24	26,85	22,71	18,26	-8,54	5,41	1,27	8,61	-4,15	-4,45	-1,84
Ульяновская область		5,87	3,8	6,9	17,43	11,51	7,6	4,32	-2,08	3,11	10,52	-5,91	-3,91	-3,28	-1,55
Кировская область		1,73	2,99	1,44	1,34	1,57	1,7	1,09	1,25	-1,55	-0,1	0,23	0,13	-0,61	-0,64
Тульская область		1,03	0,42	0,57	0,48	0,52	0,24	0,54	-0,61	0,15	-0,09	0,04	-0,29	0,3	-0,49
Республика Адыгея		28,51	21,76	23,49	19,01	21,86	23,32	28,02	-6,74	1,73	-4,48	2,85	1,46	4,7	-0,48
Пензенская область		0,5	0,37	0,23	0	0,11	0	0,14	-0,13	-0,14	-0,23	0,11	-0,11	0,14	-0,36
Смоленская область		2,47	2,85	2,58	3,57	4,97	1,9	2,22	0,38	-0,27	0,99	1,4	-3,07	0,32	-0,26
Саратовская область		1,23	2,06	1,47	1,33	2,09	1,88	1,06	0,83	-0,59	-0,14	0,76	-0,21	-0,82	-0,17
Ивановская область		1,7	1,56	1,56	1,16	2,61	2,98	1,68	-0,14	0	-0,4	1,45	0,37	-1,3	-0,01
Брянская область		17,4	23,32	21,06	18,04	17,67	20,53	17,86	5,92	-2,26	-3,02	-0,37	2,86	-2,67	0,46
Ленинградская область		12,52	12,94	11,09	8,73	8,72	12,38	12,99	0,42	-1,85	-2,37	-0,01	3,66	0,61	0,47
г. Санкт-Петербург		2,16	2,24	2,1	1,65	1,6	2,36	2,66	0,09	-0,15	-0,45	-0,04	0,75	0,31	0,51
Приморский край		16,29	18,05	14,64	16,12	13,26	13,24	16,9	1,75	-3,41	1,49	-2,86	-0,02	3,66	0,61
г. Москва		8,14	8,48	7,91	6,68	8	6,91	8,87	0,35	-0,57	-1,23	1,32	-1,09	1,96	0,74
Республика Крым		-	-	1,79	2,9	2,07	1,65	1,67	0	1,79	1,1	-0,83	-0,42	0,02	1,67
Калужская область		2,67	2,52	3,85	6,3	4,79	5,54	4,63	-0,15	1,34	2,45	-1,51	0,75	-0,91	1,96
Курганская область		29,39	27,71	28,11	36,13	30,63	33,67	32,22	-1,68	0,4	8,03	-5,5	3,04	-1,45	2,83
Ростовская область		15,31	15,17	16,89	16,12	15,35	15,77	18,38	-0,13	1,72	-0,77	-0,77	0,42	2,61	3,08
Красноярский край		5,99	9,67	6,66	10,05	13,93	12,05	10,3	3,68	-3,01	3,39	3,88	-1,88	-1,75	4,31
Вологодская область		3,48	4,3	2,93	2,87	2,93	4,14	8,95	0,82	-1,37	-0,06	0,06	1,22	4,81	5,47
Республика Ингушетия		14,43	36,81	31,88	29,23	27,9	24,97	22,82	22,38	-4,93	-2,65	-1,33	-2,93	-2,14	8,4
Челябинская область		15,72	19,82	29,77	22,98	21,89	25,29	24,57	4,1	9,96	-6,79	-1,09	3,4	-0,73	8,85
Республика Саха (Якутия)		14,05	11,32	23,06	23,09	15,65	22,72	24,12	-2,73	11,74	0,04	-7,44	7,07	1,4	10,07
Орловская область		15,4	16,39	20,55	23,94	31,18	39,06	31,54	0,99	4,17	3,39	7,24	7,88	-7,52	16,14
г. Севастополь		-	-	1,75	0,59	0,31	1,41	30,89	0	1,75	-1,16	-0,28	1,1	29,48	30,89
Карачаево-Черкесская Республика		33,51	68,51	57,93	47,6	54,86	66,7	71,96	35	-10,57	-10,34	7,26	11,84	5,26	38,45
Республика Северная Осетия-Алания		1,97	1,93	3,69	4,82	14,07	47,04	62,38	-0,03	1,75	1,13	9,25	32,98	15,34	60,41
Чукотский автономный округ		12,42	84,98	12,9	19,6	86,57	57,85	85,13	72,56	-72,08	6,7	66,97	-28,72	27,28	72,7

смертности от АГ в большинстве субъектов России изменялся волнообразно в течение анализируемого периода. Наибольшее снижение стандартизованного коэффициента смертности в 2019 г. по сравнению с 2013 г. отмечено в Иркутской, Оренбургской, Курской, Владимирской, Магаданской областях, в Республиках Калмыкия, Кабардино-Балкарская, Карелия, Мордовия, Марий Эл, Чеченская, Чувашская, в Став-

ропольском крае. Только в 7 регионах достигнуто ежегодное снижение стандартизованного коэффициента смертности (Самарская, Свердловская, Иркутская, Курская, Владимирская области, Республика Татарстан, Ставропольский край).

Одновременно в 17 субъектах РФ (Брянская, Вологодская, Калужская, Курганская, Ленинградская, Орловская, Ростовская, Челябинская области, Ре-

спублики Ингушетия, Карачаево-Черкесская, Северная Осетия – Алания, Саха (Якутия), Красноярский, Приморский края, города Москва, Санкт-Петербург, Чукотский автономный округ) отмечено увеличение стандартизованного коэффициента смертности от АГ в 2019 г. по сравнению с 2013 г., в том числе в Вологодской и Орловской областях, Чукотском автономном округе рост составил более чем в 2 раза, а в Республике Северная Осетия – Алания – в 31,7 раза. В г. Севастополе стандартизованный коэффициент смертности увеличился в 17,7 раза по сравнению с 2015 г. (первым годом официальной отчетности).

В абсолютном выражении изменения также были существенными. Например, в Республике Северная Осетия – Алания в 2013 г. от АГ умерли 17 человек, а в 2019 г. – 611, в Республике Марий Эл, наоборот – 428 и 31 соответственно. Обращает внимание, что в 2018 г. в Пензенской области и Республике Калмыкия не зафиксировано ни одного случая смерти, связанного с АГ.

Максимальные значения стандартизованного коэффициента смертности в 2019 г. зарегистрированы в Чукотском автономном округе (85,13 на 100 тыс. населения), Карачаево-Черкесской Республике (71,96 на 100 тыс. населения) и Республике Северная Осетия – Алания (62,38 на 100 тыс. населения). Минимальные значения стандартизованного коэффициента смертности получены в Астраханской (0,54 на 100 тыс. населения), Тульской (0,53 на 100 тыс. населения) и Пензенской (0,14 на 100 тыс. населения) областях. Таким образом, соотношение максимального значения стандартизованного коэффициента смертности от 5 причин к минимальному значению составило 622!

Обсуждение

АГ считается общепризнанным фактором риска смерти от ССЗ [8, 9]. Однако данных о том, как часто АГ служит основной причиной смерти, немного. Представленные результаты свидетельствуют о значительных различиях в указании АГ в качестве первоначальной причины смерти как между регионами, так и в одном и том же регионе в течение времени, при этом изменения от года к году невозможно объяснить мерами по профилактике и лечению АГ. АГ не является острым инфекционным заболеванием, при котором возможны значительные колебания смертности, обусловленные эпидемическим подъемом заболеваемости. Обращает внимание, что значение АГ в качестве причины смерти в России минимально. В то же время, по данным ВОЗ, в 2019 г. ГБ (АГ) с поражением сердца является 7-й лидирую-

щей причиной смерти в странах с уровнем дохода выше среднего и 9-й в странах с высоким уровнем доходов на душу населения (в 2000 г. это была 18-я ведущая причина смерти в этих странах) [10]. Пока нет пояснений, какая методика применялась для определения лидирующих причин смерти, и можно ли считать термин «лидирующая причина смерти» синонимом термина «первоначальная причина смерти».

В США, по данным CDC – Centers for Disease Control and Prevention, основанным на свидетельствах о смерти за 1999–2016 гг., уровень смертности от АГ увеличился на 36,4% при среднем годовом процентном изменении в 1,8% для лиц в возрасте ≥ 35 лет; в период с 2011 г. по 2016 г. наблюдалось заметное ускорение – 2,7% в год [11]. В статистике CDC код МКБ I11 указан не просто как ГБ с поражением сердца, как в краткой номенклатуре причин смерти Росстата, а как ГБ с застойной сердечной недостаточностью, и доля смертей от данного кода от числа смертей с кодами, ассоциированными с АГ (в качестве первоначальной причины смерти), составляет 50%. Примечательно, что у большинства умерших в качестве причин, способствующих смерти, зарегистрированы фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, сосудистая деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни Альцгеймера и Паркинсона. В 2019 г., по данным CDC, доля смертей от 5 анализируемых нами причин составила 3,9% от всех смертей или 31,1 на 100 тыс. населения (нестандартизованный показатель) [12], что в 3 раза выше, чем в РФ. В разных регионах Англии суммарный стандартизованный коэффициент смертности от 5 рассматриваемых кодов (в качестве первоначальной причины смерти) в 2019 г. варьировал от 9,8 до 15,7 на 100 тыс. населения или 0,9–1,6% стандартизованного коэффициента смертности от всех причин [13]. Таким образом, многое, очевидно, зависит от подходов к выбору первоначальной причины смерти и кода МКБ-10, что препятствует адекватному анализу смертности от АГ [9].

Обращает внимание, что такая ситуация продолжается десятилетиями и не является только российской проблемой. Так, еще в 2001 г. Т.-Н. Лу, анализируя смертность от АГ в Тайване, отмечал явную диспропорцию между распространенностью и уровнем смертности от АГ [14]. Автор указывает на различия в процедуре сбора информации о причинах смерти в разных странах, различия в подходах к определению причины смерти и интерпретации причинно-следственных связей; указывает на нечеткость и парадоксальность правил выбора первоначальной причины смерти на основании правил МКБ.

На настоящее время многие страны мира не используют в качестве стандартной процедуры патологоанатомические исследования умерших для уточнения причины смерти. Но даже при проведении таких исследований в мире нет согласованных критериев установления АГ в качестве первоначальной причины смерти. Так, в рекомендациях Департамента здравоохранения г.Москвы по выбору и кодированию причин смерти отмечается, что дифференциальный диагноз в патологоанатомической практике между нозологической единицей из группы «других форм хронической ишемической болезни сердца» (I25.8) и ГБ с преимущественным поражением сердца (коды I11.– I13.) представляет большую трудность [15].

Об этом свидетельствуют результаты исследования, выполненного в Бразилии. Исследователи провели вскрытие 356 умерших от естественных причин старше 50 лет, у которых на основании данных медицинской документации, опроса врачей и близких умершего, в анамнезе была АГ. Согласно данным аутопсии, АГ являлась первоначальной причиной смерти у 25,6% умерших. В статье не описаны критерии установления первоначальной причины смерти от АГ при патологоанатомическом исследовании. Судя по представленным в статье данным, практически у всех пациентов с АГ была сочетанная патология, поэтому неясно, почему именно АГ была установлена как первоначальная причина смерти [16].

Следует отметить, что в мире до сих пор между различными профессиональными медицинскими сообществами и научными школами не существует единого подхода к роли АГ в причине смерти: когда АГ является фактором риска, когда причиной, способ-

ствующей смерти, а когда – первоначальной причиной смерти.

Заключение

В целом в Российской Федерации отмечается снижение стандартизованного коэффициента смертности в соответствии с кодами МКБ-10, ассоциированными с гипертонической болезнью и указанными в качестве первоначальной причины смерти. Однако только в 7 регионах отмечается последовательное ежегодное снижение стандартизованного коэффициента смертности от указанных причин на фоне волнообразной динамики стандартизованного коэффициента смертности в других регионах и при существенном росте коэффициента вариации региональных стандартизованных коэффициентов смертности в 2019 г. по сравнению с 2013 г. Полученные нами результаты в сочетании с данными зарубежных исследований доказывают, что различия по стандартизованному коэффициенту смертности от артериальной гипертензии (АГ) обусловлены в значительной степени разными подходами к определению первоначальной причины смерти. Учитывая, что до сих пор нет ясности, в каких случаях первоначальной причиной смерти является АГ (в МКБ-10 используется термин «гипертоническая болезнь»), а в каких конкурирующие заболевания, такая вариативность, вероятно, обусловлена не столько различиями в уровне смертности от АГ, сколько разными подходами к определению первоначальной причины смерти. Необходимо согласование на международном уровне терминологии и критериев определения первоначальной причины смерти от АГ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dai H, Bragazzi NL, Younis A, Zhong W, Liu X, Wu J et al. Worldwide Trends in Prevalence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years for Hypertensive Heart Disease From 1990 to 2017. *Hypertension*. 2021;77(4):1223–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16483
2. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003423. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003423
3. Vilkov V.G., Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V. et al. Prevalence of hypotension in populations of the Russian Federation and the United States of America according to 30-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):197–203. [Russian: Вилков В.Г., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединен-
- ных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):197–203]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2497
4. World Health Organisation. Global status report on noncommunicable diseases 2010. -Geneva: WHO;2011. - 176 p. ISBN 978-92-4-156422-9
5. Estruch R, Ruilope LM, Cosentino F. The year in cardiovascular medicine 2020: epidemiology and prevention. *European Heart Journal*. 2021;42(8):813–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1062
6. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European cardiovascular disease statistics 2017 edition. European Heart Network, Brussels. Av at: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
7. Polikarpov L.S., Khamnagadaev I.I., Yaskevich R.A., Derevyannykh E.V. Arterial hypertension (prevalence, prevention, adaptation and readaptation to various environmental conditions). – Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical Universi-

- ty named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 2010. - 289 p. [Russian: Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянних Е.В. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). – Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 2010. – 289с]. ISBN 978-5-94285-083-8
8. Imaeva A.E., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Shalnova S.A., Shkolnikov V.M. Associations between blood pressure and mortality among middle-aged and elderly men and women: a cohort study. *Human Ecology*. 2020;9:49–56. [Russian: Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А., Школьников В.М. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование. *Экология человека*. 2020;9:49–56]. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-9-49-56
9. Rethy L, Shah NS, Paparello JJ, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Trends in Hypertension-Related Cardiovascular Mortality in the United States, 2000 to 2018. *Hypertension*. 2020;76(3):e23–5. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15153
10. World Health Organisation. The top 10 causes of death. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
11. Forrester SJ, Dolmatova EV, Griendling KK. An acceleration in hypertension-related mortality for middle-aged and older Americans, 1999–2016: An observational study. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0225207. DOI: 10.1371/journal.pone.0225207
12. Center for Disease Control and Prevention. Underlying Cause of Death, 2018–2019, Single Race Request. [Internet] Available at: <https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10-expanded.html>
13. Nomis. Official Labour Market Statistics. Mortality statistics - underlying cause, sex and age. [Internet] Available at: <https://www.nomisweb.co.uk/datasets/mortsa>
14. Lu T-H. Why hypertension is not the first leading cause of death? - The problems related to the selection rules for underlying cause of death. *Taiwan Journal of Public Health*. 2001;20(1):5–14. [Av. at: <https://researchoutput.ncku.edu.tw/en/publications/why-hypertension-is-not-the-first-leading-cause-of-death-the-prob>]
15. Zayratyants O.V., Vasilieva E.Yu., Mikhaleva L.M., Olenov A.S., Cherkasov S.N., Chernyaev A.L. et al. Rules for the formulation of the pathological diagnosis, selection and coding for the ICD-10 causes of death. Class IX Diseases of the circulatory system. Part 1. Diseases characterized by high blood pressure. *Methodological recommendations № 49*. Moscow. 2019. 44p. Av. at: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/search.html?phrase=&year=0&group_id=33&type=0. [Russian: Заиратьянц 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. Класс IX Болезни системы кровообращения. Часть 1. Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. Методические рекомендации № 49. Москва. 2019. 44с. Доступно на: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/search.html?phrase=&year=0&group_id=33&type=0]
16. Coelho JC, Ferretti-Rebustini RE de L, Suemoto CK, Leite REP, Jacob-Filho W, Pierin AMG. Hypertension is the underlying cause of death assessed at the autopsy of individuals. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2019;53:e03457. DOI: 10.1590/s1980-220x2018006103457

Bedrettin Boyraz¹, Burcu Aggul¹, Emre Erturk², Ersin Ibisoglu³, Burhan Aslan⁴

¹ Bitlis-Tatvan State Hospital, Cardiology Department, Bitlis, Turkey

² Izmir University of Economics, Medicalpark Hospital, Cardiology Department, Izmir, Turkey

³ Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey

⁴ Health Science University, Diyarbakir Gazi Yasargil Education and Research Hospital, Cardiology Department, Diyarbakir, Turkey

SHORT- AND LONG-TERM OUTCOMES OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS OF HIGH-RISK VS. LOW-RISK LESIONS PERFORMED AT A HOSPITAL WITHOUT AN ON-SITE CARDIAC SURGERY UNIT

<i>Aim</i>	Widespread utilization of technology has led to the construction of a growing number of facilities with coronary angiography units and percutaneous coronary intervention (PCI) capability. Some of these centers do not have cardiovascular surgery (CVS) on site. Studies regarding the efficacy and safety of PCIs performed at these hospitals have been conducted. However, to date, high-risk procedures in this context have not been evaluated. The present study compares the outcomes of PCI procedures performed on high- and low-risk lesions groups in a center without CVS back-up.
<i>Material and methods</i>	A total of 999 patients treated with PCI with diagnoses other than ST elevation myocardial infarction were included in this study. Patients with SYNTAX scores 22 or higher, bifurcation lesions, chronic total occlusions, left main coronary artery lesions and saphenous graft lesions were classified as a high-risk group. In contrast, patients with SYNTAX scores lower than 22 were included in the low-risk group. Coronary lesions were classified as Type-A, B, and C. The 30-day major adverse cardiac events (MACE) and 1-year target vessel revascularization (TVR) rates were compared.
<i>Results</i>	There was no significant difference between the groups in terms of the rates of MACE (2 (0.9%) vs 5 (0.6%); $p=0.64$) and TVR (9 (4.2%) vs 25 (3.2%); $p=0.52$). Analysis regarding the lesion type also revealed no significant difference between the MACE and TVR rates ($p=0.56$ and $p=0.43$, respectively).
<i>Conclusions</i>	The findings in this study demonstrated that, similar to low-risk procedures, complex and high-risk coronary interventions can safely and effectively be conducted in hospitals without a CVS unit.
<i>Keywords</i>	Coronary artery disease; percutaneous coronary intervention; non-ST-elevated myocardial infarction
<i>For citations</i>	Bedrettin Boyraz, Burcu Aggul, Emre Erturk, Ersin Ibisoglu, Burhan Aslan. Short- and long-term outcomes of percutaneous coronary interventions of high-risk vs. low-risk lesions performed at a hospital without an on-site cardiac surgery unit. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(12):66–71. [Russian: Бедреттин Бойраз, Бурсу Аггул, Эмре Эртюрк, Эрсин Ибисоглу, Бурхан Аслан. Краткосрочные и отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств, выполненных в больнице без отделения кардиохирургии, при поражениях высокого и низкого риска. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):66–71]
<i>Corresponding author</i>	Bedrettin Boyraz. E-mail: bedrettinboyraz@yahoo.com

Introduction

Percutaneous coronary intervention (PCI) has become the prime modality for the treatment of coronary artery disease (CAD). PCI for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients in centers with or without surgical support is recommended by current guidelines. However, there are no clear recommendations of PCI for patients presenting with non-STEMI (NSTEMI) acute coronary syndrome (ACS) in centers without surgical support [1–3].

Guidelines have stated that centers performing less than 200 cardiovascular surgery (CVS) procedures a year might have worse CVS outcomes [3]. A growing number of hospitals with catheterization labs and an on-site surgery unit have been established. Establishing angiography and CVS units is both expensive and require educated staff. Some

centers do not have CVS capability. Some centers have CVS capability, but CVS procedures are not performed because the necessary number of CVS procedures is not reached.

These situations raise the question, “Should PCI for patients suffering ACS without STEMI be conducted in centers that lack CVS backup?” According to the guidelines of the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), PCI for the treatment of patients with STEMI is recommended in all hospitals with angiography units. For ACS patients without STEMI diagnosis, this recommendation is for those with class 2B heart failure [4, 5]. The Myocardial Revascularization Guideline of ESC has a specific recommendation for angiographic procedures performed at institutions without an on-site cardiac surgery unit, which states, “Procedures must be carried out in collaboration with hospitals that have CVS units” [3].

Evaluation of PCI, short and long-term mortality, and 1-year target vessel revascularization (TVR) rates in patients without a diagnosis of STEMI were performed in the MASS COMM, and CPORT-E trials. In terms of safety and efficacy, PCI procedures for patients without STEMI diagnosis performed in institutions without on-site CVS units were found to be not inferior to those performed at hospitals with on-site CVS units [6, 7]. However, in previous studies, patients considered to have high-risk lesions were excluded by the investigators, and their procedures were performed in institutions with on-site CVS units [7]. Hence, there has been no absolute consensus for examining this group of patients. Therefore, there has been a paucity of data on the safety and efficacy of PCI procedures performed on patients with high-risk lesions in hospitals without on-site CVS units.

The current study aimed to compare the efficacy and safety PCI procedures for high-risk lesions vs those for low-complex lesions when performed at an institution without on-site a CVS unit for NSTEMI ACS patients relative to the patients' risk profiles.

Material and methods

All study procedures involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committees and with the 1975 Helsinki declaration and its later amendments or with comparable ethical standards.

This study was designed as a retrospective, single-center study. We do not have a CVS unit on-site, and the nearest such facility is approximately 200 km distant. On average, more than 1,000 coronary angiograms are performed annually, with all cardiologists performing at least 100 procedures per year. Required permissions were obtained from The Ministry of Health and were in accordance with the ESC guideline recommendations. All procedures were performed in collaboration with an institute that has a CVS unit on-site.

Patients treated between 2016 and 2020 by PCI with diagnoses other than STEMI were included. The majority (>80%) of the procedures were performed via the femoral route. After ticagrelor or prasugrel loading doses had been given to patients presenting with ACS, maintenance therapy was continued for 1 yr. For the patients who presented with stable angina pectoris (SAP), maintenance treatment was continued in the same way for 1 yr after the clopidogrel loading dose. Acetylsalicylic acid was added to the treatment of both groups.

The decision for referral to surgery for coronary artery bypass graft (CABG) and the SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) score calculation [8, 9] were performed and recorded by two experienced cardiologists.

Patients were classified according to their age, gender, clinical presentation, procedures performed, SYNTAX score, and lesion characteristics. 30-day mortality, stent thrombosis, and complications requiring surgical intervention, i.e., 30-day major adverse cardiac events (MACE), were identified as safety endpoints. The efficacy endpoint of the study was determined as indication for reintervention of the same artery for 1 yr, also called 1-year target vessel revascularization (TVR).

The patients were subdivided according to the SYNTAX scores and lesion characteristics. Patients with SYNTAX scores 22 and higher, bifurcation procedures requiring double stent techniques, chronic totally occluded lesions (CTO), left main coronary artery lesions, and saphenous graft lesions were classified as the high-risk, primary group (Group 1). In contrast, the participants who had SYNTAX scores lower than 22 and no high-risk criteria constituted the low-risk, secondary group (Group 2). Additionally, lesions were classified as Type A, B (B1, B2), and C with regard to lesion characteristics and in coherence with the ACC/AHA guideline recommendations [10].

Categorical variables between the two groups were compared using the Chi-square and Fischer's exact tests. These data were represented as numbers and percentages. The t-test was used to evaluate differences among normally distributed, continuous variables, and the Mann-Whitney-U test was used for variables with non-normal distributions. Data with normal distributions are presented as mean±SD, whereas data with non-normal distributions are presented as median and interquartile range (IQR). Univariate logistic regression analysis was performed for all contributing factors that may have an effect on the 1-year TVR rate. Variables with p value <0.1 after univariate analysis were subjected to multivariate regression analysis. These results were summarized by the odds ratio and 95% confidence interval.

Results

999 patients were found eligible for the study after excluding those with STEMI, cardiogenic shock, cardiac arrest, and those that could not be contacted. The mean age of the patients was 61.7±11.5. There were 716 (71.6%) male and 283 (28.3%) female participants. Regarding the diagnosis, 669 (67%) patients had NSTEMI, and 330 (33%) had SAP. The median SYNTAX score was 9 (6–15). The distribution of culprit lesions as related to lesion type was: type-A lesion, 146 (14.6%); type-B, 392 (39.2%); type-C, 461 (46.1%). 28 (2.8%) of the patients had 3-vessel disease. The number of ad hoc PCIs was 839 (84%) for a single vessel, 148 (14.8%) for two vessels, and 12 (1.2%) for three vessels. Bare-metal stents (BMS) were implanted in 77 (7.7%) patients, whereas 919 (92%) were treated

Table 1. Comparison of demographic, angiographic, and follow-up data

Variable	Total patients	Group 1	Group 2	p value
Number of patients	999	214	785	
Age	61.7±11.5	64.9±10.9	60.8±11.5	<0.001
Male gender	716 (71.6%)	152 (71%)	564 (71.8%)	0.86
NSTEMI diagnosis at presentation	669 (67%)	149 (69.6%)	520 (66.2%)	0.36
History of CAD	320 (32%)	101 (47.2%)	219 (27.9%)	<0.001
3-vessel disease	28 (2.8%)	7 (3.3%)	21 (2.7%)	0.64
SYNTAX score	9 (6–15)	24 (22.50–28)	9 (5–12)	<0.001
Lesion type	A: 146 (14.6%); B: 392 (39.2%); C: 461 (46.1%)	A: 10 (4.7%); B: 51 (23.8%); C: 153 (71.8%)	A: 136 (17.3%); B: 341 (43.4%); C: 308 (39.2%)	<0.001
Number of arteries intervened during the same procedure	1: 839 (84%); 2: 148 (14.8%); 3: 12 (1.2%)	1: 140 (65.4%); 2: 65 (30.4%); 3: 9 (4.2%)	1: 699 (89%); 2: 83 (10.6%); 3: 3 (0.4%)	<0.001
Number of DES	919 (92%)	190 (88.8%)	729 (93.2%)	0.04
30-day MACE	7 (0.7%)	2 (0.9%)	5 (0.6%)	0.64
1-year TVR	34 (3.4%)	9 (4.2%)	25 (3.2%)	0.52

Data are mean±SD, number (percentage), or median (interquartile range). BMS, bare-metal stent; CAD, coronary artery disease; DES, drug-eluting stent; MACE, major adverse cardiac event; NSTEMI, non-ST segment elevation myocardial infarction; SAP, stable angina pectoris; TVR, target vessel revascularization.

Table 2. Other factors that potentially contributed to 30-day MACE and 1-year TVR rates

Parameter	30-day MACE	p value	1-year TVR	p value
Type-A lesion	2 (1.4%)	0.27	3 (2.1%)	0.24
Type-B lesion	2 (0.05%)	0.43	12 (3.1%)	0.38
Type-C lesion	3 (0.07%)	0.58	19 (4.1%)	0.16
DES	1 (1.3%)	0.43	7 (9.1%)	0.01
BMS				

DES, drug-eluting stent; BMS, bare metal stent.

with drug-eluting stents (DES) and 3 (0.3%) with balloon only angioplasty. A 30-day MACE occurred in 7 (0.7%) patients; a 1-year TVR was performed in 34 (3.4%) patients. Angiographic, demographic, and follow-up data of all patients are summarized in Table 1.

The patients were subdivided according to their risk profile. Mean age (64.9±10.9 vs 60.8±11.5; $p<0.001$) and history of coronary artery disease (101 (47.2%) vs 219 (27.9%); $p<0.001$) were significantly higher in the high-risk group. Patients in the high-risk group had more complex lesion features than low-risk group. For the high-risk group,

the lesion types included: A, 10 (4.7%); B, 51 (23.8%); C, 153 (71.8%) vs A, 136 (17.3%); B, 341 (43.4%); C, 308 (39.2%) for the low risk group, for all types $p<0.001$). The rate of DES implantation (190 (88.8%) vs 729 (93.2%); $p=0.04$) and the number of coronary arteries intervened during a single procedure (1, 140 (65.4%); 2, 65 (30.4%); 3, 9 (4.2%) vs 1, 699 (89%); 2, 83 (10.6%); 3, 3 (0.4%), respectively, for all $p<0.001$) were significantly higher in the group of high-risk patients. There was no significant difference between the groups regarding the 30-day MACE rate (2 (0.9%) vs 5 (0.6%); $p=0.64$) and the 1-year TVR rate (9 (4.2%) vs 25 (3.2%); $p=0.52$). These results are summarized in Table 1.

Analysis of all patients revealed no significant correlation between 30-day MACE rate or the 1-year TVR rate and culprit lesion types ($p=0.56$ and $p=0.43$, respectively). Although the rate of 30-day MACE did not significantly differ regarding the stent type used, the 1-year TVR rate was significantly higher in BMS patients compared to the DES group (DES, 27 (2.9%) vs BMS, 7 (9.1%); $p=0.01$). Table 2 summarizes other factors that potentially contributed to 30-day MACE and 1-year TVR rates.

30-day MACE and TVR rates were similar regarding the clinical presentation of the patients ($p=0.43$ and $p=0.85$, respectively). In the comparison of the NSTEMI and SAP groups, CTO and PCI (NSTEMI, 0.6% vs SAP, 3.3%; $p=0.002$) and history of CAD (NSTEMI, 27.7% vs SAP, 40.9%; $p<0.001$) were higher in patients in the SAP group.

Table 3. Comparisons regarding the clinical presentation

Variable	NSTEMI	SAP	p value
Number of patients	669 (67%)	330 (33%)	-
Male gender	473 (70.7%)	243 (73.6%)	0.18
SYNTAX Score	10 (6-16)	8 (5-13.25)	< 0.001
Number of vessels PCI on the same procedure	1: 559 (83.6%); 2: 100 (14.9%); 3: 10 (1.5%)	1: 280 (84.8%); 2: 48 (14.5%); 3: 2 (0.6%)	0.46; 0.42; 0.42
CAD history	185 (27.7%)	135 (40.9%)	< 0.001
Bifurcation lesions	27 (4%)	16 (4.8%)	0.32
CTO PCI	4 (0.6%)	11 (3.3%)	0.002
CABG history	46 (6.9%)	17 (5.2%)	0.18
Type-A lesion	92 (13.8%)	54 (16.4%)	0.15
Type-B lesion	270 (40.4%)	122 (37%)	0.16
Type-C lesion	307 (45.9%)	154 (46.7%)	0.43
3-vessel disease	18 (2.7%)	10 (3%)	0.45
DES	624 (93.3%)	295 (89.4%)	0.08
Group 1 (high-risk)	149 (22.3%)	65 (19.7%)	0.19
30-day MACE	6 (0.9%)	1 (0.3%)	0.43
1-year TVR	22 (3.3%)	12 (3.6%)	0.85

Data are number (percentage). CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; CTO, chronic totally occluded lesion; DES, drug-eluting stent; MACE, major adverse cardiac event; PCI, percutaneous coronary intervention; TVR, target vessel revascularization.

Table 4. Univariate and multivariate regression analysis for 1-year TVR

Parameters	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	%95 CI	p value	Odds ratio	%95 CI	p value
Age	1.003	0.974–1.034	0.82	–	–	–
Gender	1.101	0.508–2.390	0.80	–	–	–
Clinic on admission	0.901	0.440–1.844	0.77	–	–	–
Number of vessels PCI	2.018	1.063–3.830	0.03	1.372	0.615–3.060	0.44
CAD history	0.754	0.372–1.525	0.43	–	–	–
Bifurcation lesions	3.166	1.063–9.429	0.03	2.063	0.567–7.502	0.27
CABG history	1.080	0.253–4.611	0.91	–	–	–
A type lesion	0.556	0.168–1.844	0.33	–	–	–
B type lesion	0.840	0.411–1.717	0.63	–	–	–
C type lesion	1.499	0.753–2.984	0.24	–	–	–
Group (high-risk vs low risk lesions)	1.335	0.613–2.904	0.46	–	–	–
SYNTAX score	1.039	0.997–1.082	0.06	1.022	0.979–1.066	0.32
BMS	3.304	1.389–7.855	0.007	3.996	1.660–9.621	0.002

BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval PCI, percutaneous coronary intervention.

The SYNTAX score was higher in the NSTEMI group. No statistical difference was detected between the other factors (Table 3).

The regression analyzes of the factors that may affect 1-year TVR showed that BMS stenting improved the 1-year TVR rate. The results of univariate and multivariate regression analyses are summarized in Table 4.

Discussion

The effects of PCI on 30-day MACE and 1-year TVR rates, stated as the purpose of the study, were found similar between the groups. At this point, we consider high-risk procedures safe and effective, as is low-risk PCI in a center without CVS capability. The sub-analysis regarding lesion characteristics demonstrated no significant difference for

30-day MACE and 1-year TVR rates. Members of the high-risk group were older and had more type-C lesions compared to the low-risk patients. The stent type used in PCI directly correlated with the 1-year TVR.

No scoring system for lesion characteristics and procedural risks was used in previous trials. However, naturally it was considered that the results were related to the lesion type intervened and to the procedural risk. The dominance of male patients in the general patient population was accepted as a normal consequence, considering that male gender is a risk factor for CAD. The number of patients with 3-vessel disease was lower than in other studies e.g., 28% in the CPORT-E study. Direct comparison with those studies is challenging since SYNTAX scores were not provided. The number of patients who underwent coronary angiography and were referred to surgery during the study period was 156, and the mean SYNTAX score of this group was 29.01 ± 7.54 . SYNTAX scores of the patients indicated that guideline-directed, accurate decisions had been made [1, 2]. The majority of patients underwent ad hoc single vessel PCI (84%); 14.8% received two-vessel PCI, and 1.2% underwent 3-vessel PCI. The rate of ad hoc PCI for multiple vessels was 16% in the current trial, 21% in the CPORT-E trial, and 15.7% in the MASS COMM trial [6, 7].

Seventy-seven (7.7%) patients were treated with BMS, and all the lesions treated with BMS had diameters ≥ 3.5 mm. A higher rate of TVR was indicated for patients treated with BMS (BMS, 9.1%; DES, 2.9%; $p=0.01$). The rate of BMS was lower compared to previous studies, i.e., 19.9% in CPORT-E and 32.6% in MASS COMM trials. Steinberg et al. compared BMS and DES implantation for arteries ≥ 3.5 mm in diameter and found no difference in short-term MACE and 1-year TVR rates (8.5% and 7.7%, respectively; $p=0.80$) [11]. However, according to the results of a meta-analysis of three previous trials that compared second-generation DES and BMS for vessels >3.5 mm in diameter, the second-generation DES was found to be superior in terms of the 1-year TVR rate [12]. Similar results were achieved in our study from routine second-generation DES implantation.

MACE rates of all patient groups were found to be lower than in previous studies. i.e., 0.7% in this study. 12.1% in the CPORT-E trial, 9.5% in the MASS COMM trial. 1-year TVR rates were 3.4% in our study, 6.1% in the CPORT-E trial, 5.6% in the MASS COMM trial [6, 7].

30-day MACE and TVR rates were similar with regard to the clinical presentation of the patients. However, NSTEMI-ACS is a risk factor for mortality. When this situation was examined, in the group that underwent PCI, only 6 (0.3%) of the NSTEMI patients and 1 (0.9%) SAP patient experienced a 30-day MACE. One reason why 30-day mace was similar for NSTEMI and SAP may be that a small number of patients had MACE. One of the reasons for the similar MACE and TVR rates in patients with ACS and SAP may have been due to new antithrombotic drugs, such as ticagrelor and prasugrel.

Group analyses demonstrated a significantly higher mean age of the high risk group, which was related to higher rates of CAD prevalence and significance with increasing age. The incidence of type C lesions was greater in the high-risk group, and this could be interpreted as evidence that the severity of CAD augments the complexity of the lesions. Another contributing factor might be the inclusion of CABG graft interventions in this group. Likewise, the number of patients who underwent multivessel PCI was higher in the high-risk group, and this was considered to be the result of diffuse arterial disease. Both patient groups had similar outcomes regarding the 30-day MACE and 1-year TVR rates. Thus, we conclude that these results support the thesis that high-risk PCI procedures, as with low-risk procedures, can safely be conducted in institutions without an on-site cardiac surgery unit.

Conclusions

Outcomes of high-risk PCI interventions were similar to those of low-risk PCI interventions. Therefore, the possibility for the safe, effective utilization of complex, high-risk PCI procedures in institutions without cardiac surgery backup is supported by this study.

Limitations

This was a cross-sectional and single center study. We were not able to use optical coherence tomography or intravascular ultrasound at our center. These tests may have further explained the stent site.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 09/07/2021

REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for

- Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123–55. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404
3. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
4. Dehmer GJ, Blankenship JC, Cilingiroglu M, Dwyer JG, Feldman DN, Gardner TJ et al. SCAI/ACC/AHA Expert Consensus Document: 2014 Update on Percutaneous Coronary Intervention Without On-Site Surgical Backup. *Circulation*. 2014;129(24):2610–26. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000037
5. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):2574–609. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823a5596
6. Jacobs AK, Normand S-LT, Massaro JM, Cutlip DE, Carrozza JP, Marks AD et al. Nonemergency PCI at Hospitals with or without On-Site Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(16):1498–508. DOI: 10.1056/NEJMoa1300610
7. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Outcomes of PCI at Hospitals with or without On-Site Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(19):1792–802. DOI: 10.1056/NEJMoa1114540
8. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr F-W, Morice M-C, Mack MJ et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1325–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31997-X
9. Ikeno F, Brooks MM, Nakagawa K, Kim M-K, Kaneda H, Mitsutake Y et al. SYNTAX Score and Long-Term : The BARI-2D Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(4):395–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.067
10. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, McCallister BD et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1993;88(6):2987–3007. DOI: 10.1161/01.CIR.88.6.2987
11. Steinberg DH, Mishra S, Javaid A, Slottow TLP, Buch AN, Roy P et al. Comparison of Effectiveness of Bare Metal Stents Versus Drug-Eluting Stents in Large (≥ 3.5 mm) Coronary Arteries. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(5):599–602. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.09.105
12. Chahal KH, Mir T, Khan S, Nazir S, Elzanatey A, Meenakshisundaram C et al. Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Large Coronary Artery Revascularization: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2021;23:42–9. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.07.018

Беленков Ю. Н., Попова Л. В., Ильгисонис И. С.

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

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МАЛЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ТЕРАПИИ ПРЯМЫМИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Рекомендованной тактикой профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП) является использование пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Препаратами выбора для предотвращения инсульта у подавляющего большинства пациентов с ФП, за исключением некоторых клапанных пороков, служат прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК). Вне зависимости от класса препарата все антикоагулянты, даже при использовании правильной дозы, увеличивают риск развития кровотечений. Однако наличие малых кровотечений не служит абсолютным показанием к отмене ППОАК. В обзоре представлена тактика ведения пациентов при малых кровотечениях на фоне приема ППОАК.

Ключевые слова Прямые пероральные антикоагулянты; фибрилляция предсердий; малые кровотечения; ривароксабан; аписабан; дабигатран

Для цитирования Belenkov Yu.N., Popova L.V., Ilgisonis I.S. Management of patients with atrial fibrillation and minor bleeding during therapy with direct oral anti-coagulants. *Kardiologiia*. 2021;61(12):72–81. [Russian: Беленков Ю.Н. Попова Л.В., Ильгисонис И.С. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и малыми кровотечениями в условиях терапии прямыми пероральными антикоагулянтами. *Кардиология*. 2021;61(12):72–81]

Автор для переписки Попова Людмила Викторовна. E-mail: mila_foka@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) считается одним из самых распространенных нарушений ритма сердца в мире, одним из самых значимых факторов риска (ФР) развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО)/инсульта. Число таких пациентов постоянно увеличивается. В США в 2010 г. зарегистрировано около 5,2 млн случаев ФП с ожидаемым приростом к 2030 г. до 12,1 млн [1]. В Европейском союзе в 2010 г. среди взрослого населения старше 55 лет ФП диагностирована у 8,8 млн (95% доверительный интервал – ДИ 6,5–12,3), по прогнозам в 2060 г. – 17,9 млн (95% ДИ 13,6–23,7) [2]. По данным национальных статистических баз данных в Российской Федерации (РФ), расчетная распространенность ФП составляет 2536 на 100 тыс. населения. Число российских граждан, страдающих ФП, за 8 лет (2010–2017 гг.) увеличилось на 44% [3].

Общая смертность при ФП увеличивается в 1,5–4 раза, что в основном связано с развитием ТЭО и дисфункцией желудочков сердца [4]. Так, риск развития инсульта у пациентов с ФП, которые не получают противотромботическую терапию, возрастает в 3–5 раз [5]. Расчетный риск развития инсульта у пациента с ФП в РФ составляет 4,2% в год, а летальность в связи с ФП – 12,3 на 100 тыс. населения в год [3]. Следует учитывать, что ФП может протекать бессимптомно, поэтому риск развития ТЭО при данном нарушении ритма может быть существенно недооценен [6]. Результаты европейского регистра GLORIA-AF показали, что перенесенный инсульт у лиц с бессимптомным течением данного нарушения ритма встречался бо-

лее чем в 2 раза (14,7% против 6,0%) чаще, чем у пациентов, имеющих клинические проявления [7, 8].

В настоящее время единственным путем предотвращения ТЭО, в первую очередь инсульта, при ФП является антикоагулянтная терапия, которая приводит к повышению выживаемости [9–11]. Однако в повседневной практике она используется в недостаточном объеме [12], и ФП остается причиной 20–30% ишемических инсультов у лиц всех возрастов [13, 14] и 36% инсультов у пациентов старше 80 лет [15]. Ретроспективный анализ программы WTG-Stroke (n=94 474, острый ишемический инсульт на фоне известной ФП, 1622 стационара, 2012–2015 гг.) продемонстрировал, что у 83,6% пациентов не проводилась должная антикоагулянтная терапия, из них 39,9% больных получали только антитромботическое лечение, а 30,3% не назначались противотромботические препараты [16]. По данным других исследований, 30–50% пациентов с ФП, имеющих показания к назначению пероральных антикоагулянтов (ПОАК), их не получают [17, 18].

В соответствии с Рекомендациями различных международных сообществ, неантагонисты витамина К, или прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), являются предпочтительным выбором для предотвращения ТЭО/инсульта у большинства пациентов с ФП [9–11]. Антагонисты витамина К остаются препаратами выбора при наличии механических протезов клапанов сердца, митральном стенозе тяжелой или средней степени тяжести ревматического происхождения, тяжелом нарушении

функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²) [9–11].

Для профилактики ТЭО при ФП доступны 3 представителя ППОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) в разных дозировках, имеющие различные клинические показания, разные критерии снижения дозы. ППОАК все более широко назначаются пациентам с ФП, что связано с лучшим соотношением эффективности и безопасности, предсказуемым антикоагулянтным эффектом, отсутствием необходимости лабораторного мониторинга гемокоагуляции, удобством применения по сравнению с варфарином [19]. Достоинства ППОАК способствовали более широкому общему использованию ПОАК при лечении ФП (с 52,4 до 60,7%) [20]. В условиях пандемии COVID-19 ППОАК продемонстрировали дополнительное преимущество: отсутствие необходимости частого посещения пациентом клиники для лабораторного мониторинга [21], что снижает как индивидуальный риск заражения вирусом, так и нагрузку на систему здравоохранения [21].

Тем не менее до сих пор не все пациенты, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии, получают ее. Одна из причин – потенциальная возможность развития геморрагических осложнений. Порой даже малые кровотечения вызывают у пациента и медицинского работника беспокойство и страх перед развитием более тяжелых осложнений, что может служить ошибочной причиной отказа от лечения ППОАК или прекращения их приема, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [22]. Следует отметить, что одним из достоинств ППОАК является бóльшая, чем у варфарина, безопасность. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) III фазы показали, что ППОАК вызывают меньшее число внутричерепных и не опасных для жизни кровотечений, чем варфарин, даже несмотря на отсутствие в этих исследованиях специфических реверсивных агентов [21]. По данным международного реестра GARFIELD-AF, частота малых кровотечений на фоне приема ППОАК составила 2,29 на 100 пациенто-лет (период наблюдения 1 год) [23], при этом риск любого кровотечения при применении ППОАК был ниже, чем при использовании антагониста витамина К (АВК) (отношение рисков 0,85; 95% ДИ 0,73–0,98). Если у пациента, принимающего ППОАК, произошло кровотечение (особенно не внутричерепное), оно отличается более благоприятным прогнозом, чем таковое при лечении АВК [24–27]. Кроме того, при использовании ППОАК в большинстве случаев развиваются кровотечения, не отвечающие критериям «большого» [28].

Следует помнить, что у пациентов с ФП риск развития ишемических осложнений в большинстве случаев превышает риск кровотечений, особенно в пожилом возрасте [29]. Тем не менее чрезмерные и необоснованные опасения пациента и врача по поводу риска кровотечений вы-

ше осознания риска развития ТЭО, а необоснованное прерывание терапии ППОАК повышает риск развития инсульта в 3 раза [29]. Таким образом, боязнь кровотечения не должна препятствовать назначению ППОАК пациентам, которым показана данная терапия в отсутствие абсолютных противопоказаний.

Стратегии терапии кровотечений у пациентов, получавших ППОАК (рис. 1), основываются, в первую очередь, на точном анализе клинической ситуации. Оценка тяжести кровотечения имеет решающее значение для принятия решения о тактике ведения пациента. Такая оценка осуществляется при помощи шкал TIMI, ISTH, GUSTO [8, 21]. Эксперты Американской коллегии кардиологов определяют тяжелое, «большое» кровотечение в случае, если имеется хотя бы 1 из следующих критериев [30]: кровотечение критической локализации: внутричерепное и в другие отделы центральной нервной системы (внутриглазные, спинномозговые), дыхательные пути (заднее носовое кровотечение, гемоторакс), внутрибрюшное и забрюшинное пространство, перикард, внутримышечные, внутрисуставные; гемодинамически значимые кровотечения; внутрипросветное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) не считается кровотечением критической локализации, но может привести к нарушениям системной гемодинамики; кровотечение со снижением уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л или требующее введения ≥ 2 доз эритроцитарной взвеси.

Все остальные кровотечения, которые не отвечают перечисленным критериям, считаются «малыми».

Для тщательной оценки клинической ситуации необходимо собрать подробный анамнез и провести физическое обследование пациента, оценить стабильность гемодинамики, определить время начала и источник кровотечения и продолжается ли оно, уточнить причины возникновения, выяснить время последнего приема препарата, вероятность передозировки, наличие модифицируемых ФР кровотечения (табл. 1) и определить меры профилактики рецидивов [8, 21, 30]. Необходимо учитывать особенности пациента (возраст, функция почек и т. д.); факторы, влияющие на концентрацию ППОАК в плазме крови (функция печени, лекарственные взаимодействия) и на интенсивность гемокоагуляции (одновременный прием антиагрегантных агентов) [21]. Кроме того, важно определить необходимость отмены ППОАК и сроки возобновления антикоагулянтной терапии (рис. 1, адаптировано по [21]), провести оценку ФР кровотечения и развития ТЭО [9, 21].

При малых кровотечениях ППОАК не отменяются, допустимо пропустить прием максимум одной дозы препарата [21]. При этом важно объяснить пациенту значение приверженности к терапии и необоснованность отказа от приема ППОАК даже в случае рецидива малых

Рисунок 1. Тактика лечения при возникновении кровотечения на фоне терапии ППОАК (Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца по использованию ППОАК у пациентов с ФП, 2021)



ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; КК – клиренс креатинина; ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений, основанные на шкалах оценки риска развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антикоагулянты (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC) [9]

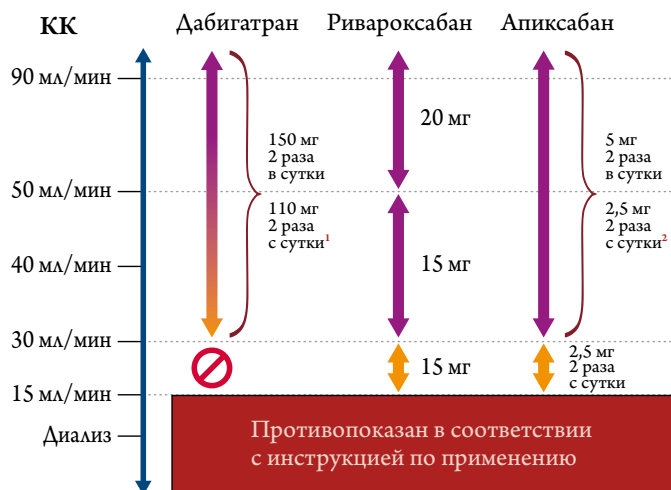
Немодифицируемые	Потенциально модифицируемые	Модифицируемые	Биомаркеры
- Возраст >65 лет - Большое кровотечение в анамнезе - Тяжелое нарушение функции почек - Тяжелое нарушение функции печени - Онкологическое заболевание - Генетические факторы (полиморфизм CYP 2C9) - Инсульт в анамнезе - СД 1-го или 2-го типа - Когнитивные нарушения/деменция	«Хрупкость» ± высокий риск падений^a - Анемия - Снижение количества тромбоцитов - Нарушение функции почек (КК <60 мл/мин) - Контроль антикоагуляции на терапии АВК^b	- Артериальная гипертония/ повышенное САД - Сопутствующий прием антиагрегантов/НПВП - Злоупотребление алкоголем - Отсутствие приверженности к ППОАК - Опасные профессии/ увлечения - Терапия «моста» с гепарином - Лабильное МНО (целевой диапазон должен быть 2,0–3,0, целевое значение TTR –>70%)^c - Ошибка при назначении ППОАК/ выборе дозы^d	- GDF-15 - Цистатин С/СКФ по СКД-EPI - Высокочувствительный тропонин - Фактор Виллебранда (и другие факторы коагуляции)

^a – приспособления для ходьбы, выбор обуви, устранение опасных мест дома, неврологическое обследование, где применимо; ^b – более частый контроль международного нормализованного отношения (МНО), специальные антикоагулянтные клиники, обучение пациентов; ^c – у пациентов на терапии АВК; ^d – адаптация дозы в зависимости от возраста, массы тела и уровня в крови креатинина у пациента. СД – сахарный диабет; КК – клиренс креатинина; АВК – антагонисты витамина К; САД – систолическое артериальное давление; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; МНО – международное нормализованное отношение; TTR – время в терапевтическом диапазоне МНО; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

кровотечений [31]. Иногда такие геморрагии могут обусловить необходимость междисциплинарного подхода и дополнительного лечения: антисекреторная терапия (малые желудочные кровотечения), антибиотики (инфекция мочевыводящих путей), местные антифибринолитики (носовые, десневые кровотечения), антигипертензивная коррекция (носовые кровотечения в рамках нестабильности артериального давления – АД) [8, 21].

Использование корректной дозы ППОАК – важный фактор сохранения эффективности и безопасности лечения. Согласно рекомендациям международных организаций, Минздрава РФ при ФП для максимальной защиты от инсульта назначается полная доза ППОАК (апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки) при сохранной функции почек [9, 31].

Рисунок 2. Дозы ППОАК в зависимости от функции почек (Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца по использованию ППОАК у пациентов с ФП, 2021)



¹ – 110 мг 2 раза в сутки при высоком риске кровотечения.

² – 2,5 мг 2 раза в сутки только при соблюдении не менее 2 из 3 критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

Оранжевые стрелки – осторожное использование препарата; КК – клиренс креатинина; Р-Gr – Р-гликопротеин; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий.

Оценка функции почек (клиренс креатинина – КК) имеет крайне важное значение для определения дозы препарата, так как все ППОАК выводятся почками (рис. 2, адаптировано по [21]). Анализ клинических случаев свидетельствует, что большинство геморрагий, возникших во время лечения ППОАК, ассоциировано с неадекватным дозированием препарата, наличием нарушения функции почек, пожилым возрастом или низкой массой тела пациента [32]. В ряде случаев назначаются неоправданно низкие дозы ППОАК, что мотивировано опасностью развития кровотечения. Однако доказано, что неоправданное снижение дозы связано с более высоким риском развития ТЭО, госпитализации и смерти, и не приводит к значительному снижению количества больших кровотечений [33]. Необоснованное снижение дозы апиксабана в клинической практике почти в 5 раз увеличивало риск развития инсульта [33].

Выбор корректной дозировки ППОАК – один из самых важных аспектов для минимизации риска кровотечений. В определенных клинических ситуациях доза ППОАК должна быть снижена [31]: дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки, у пациентов в возрасте ≥ 80 лет, с сопутствующей терапией верапамилом и повышенном риске развития геморрагических осложнений (особенно ЖКК) или у пациентов с КК < 50 мл/мин, сопутствующим приемом амиодарона или хинидина при повышенном риске кровотечений; апиксабана до 2,5 мг

2 раза в сутки в случае наличия у пациента 2 из следующих критериев или более:

- возраста ≥ 80 лет, массы тела ≤ 60 кг;
- уровня креатинина крови ≥ 133 мкмоль/л или при КК 15–29 мл/мин;
- ривароксабана до 15 мг при КК 30–49 мл/мин.

Следует отметить простоту схемы снижения дозы ривароксабана. КК – это единственный критерий для применения сниженной дозы препарата. При КК 15–29 мл/мин препарат следует применять с осторожностью.

Необходимо помнить, что наличие и стадия хронической болезни почек (ХБП) должны быть определены при стабильном состоянии пациента на основании уровня КК [21]. Для выбора дозы ППОАК КК должен определяться по формуле Кокрофта–Голта [21]. При развитии острой почечной недостаточности или прогрессировании ХБП доза ППОАК должна быть пересмотрена [21]. В течение всего периода лечения данными антикоагулянтами необходимо тщательно контролировать функцию почек с целью своевременного выявления ее изменений и коррекции дозы ППОАК: исходно нормальная функции почек – не реже 1 раза в год, исходно СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² – более частая оценка, кратность которой необходимо рассчитать (исходный уровень СКФ необходимо разделить на 10) [21]. У пациентов с дополнительными ФР нарушения функции почек (пожилой возраст, «хрупкость», наличие множественной патологии и т.д.) подобная проверка должна оцениваться даже чаще (особенно при терапии дабигатраном); при остром заболевании (инфекции, острая сердечная недостаточность и т.д.), способствующем снижению СКФ, проводится внеплановый контроль [21].

Среди пациентов с ФП и ХБП отмечены более высокие заболеваемость и смертность, обусловленные повышением риска развития как ТЭО, так и тяжелых кровотечений, что затрудняет стратификацию рисков и лечение [34]. По данным российского регистра РЕКВАЗА, 47% пациентов с ФП имеют сопутствующие заболевания почек [35].

Благоприятный профиль безопасности ривароксабана даже у пожилых пациентов с ФП и нарушением функции почек продемонстрирован в заранее запланированном подгрупповом анализе РКИ ROCKET-AF [36], а также в РКИ у пациентов с ФП и ХБП IV стадии, около 50% которых имели анемию – еще один ФР кровотечений [37].

ФП и ХБП – взаимно потенцирующие процессы: ФП способствует развитию и прогрессированию ХБП, и наоборот, распространенность и частота развития ФП возрастают при снижении функции почек [38]. Поэтому сохранение их нормальной работы – такой же компонент комплексной защиты пациента от развития ряда осложнений, в том числе кровотечения, как и снижение риска развития инсульта, благоприятный профиль безопас-

ности, снижение риска развития коронарных осложнений, высокая приверженность к терапии. Важно отметить, что применение ППОАК может способствовать лучшей сохранности функции почек у пациентов с ФП (по сравнению с варфарином) и, возможно, даже ее улучшению. Согласно Х. Yao и соавт. [39], среди ингибиторов фактора Ха по сравнению с варфарином только ривароксабан значительно снижал риск ухудшения функции почек. При этом апиксабан не продемонстрировал влияния на почечные исходы [39]. Результаты этого исследования включены в рекомендации Американской коллегии кардиологов по ведению пациентов с ФП [10]. Более того, в проспективном рандомизированном открытом исследовании на фоне терапии ривароксабаном у пациентов с ФП и ХБП IV стадии отмечалось даже улучшение по сравнению с варфарином функции почек в виде прироста СКФ [37].

Заболевания печени с нарушением ее функциональной активности могут влиять на метаболизм лекарств, в том числе ППОАК [40], в связи с чем данные препараты противопоказаны при тяжелых изменениях (стадия С по Чайлд–Пью) [21]. В ранние РКИ всех четырех ППОАК не были включены лица с заболеваниями печени [21], хотя последние исследования показали, что у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями печени при лечении ППОАК наблюдалась подобная частота развития инсульта, системной эмболии, большого или ЖКК, но более низкая смертность по сравнению с варфарином [41].

Наличие нескольких заболеваний у пациента с ФП влияет на риск кровотечения. Исследование методом случай–контроль (1986 пациентов, принимавших ППОАК) продемонстрировало связь сопутствующих заболеваний (легкая почечная недостаточность, дисфункция печени или сахарный диабет) с повышением риска кровотечений – риск возрастал примерно в 2,5 раза [42]. Это необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

Одним из прогностически значимых ФР кровотечения является возраст (см. табл. 1) [21]. Пожилой пациент, как правило, страдает несколькими сопутствующими заболеваниями, принимает множество препаратов, имеет сниженную СКФ и поэтому более уязвим в отношении геморрагических осложнений [43]. Именно таким лицам требуется более пристальное внимание медицинских работников в связи с необходимостью комплексной защиты их жизни и здоровья [9].

Согласно результатам РКИ и опыту клинической практики, прием ривароксабана обеспечивает более безопасную и более эффективную по сравнению с варфарином защиту от инсульта пациентов с ФП, в том числе старческого возраста (РКИ ROCKET-AF, n=14 264, средний возраст 73 года) [44]. При этом отмечается достоверное сни-

жение риска особо опасных кровотечений (из жизненно важных органов, внутричерепных, летальных кровотечений) [44]. Следует учесть, что популяция пациентов РКИ ROCKET-AF имела наиболее высокий риск развития инсульта и кровотечений среди РКИ, посвященных изучению ППОАК: средняя оценка по шкале CHADS₂ 3,5 балла [44], а в РКИ ARISTOTLE (апиксабан) [45] и РКИ RE-LY (дабигатран) – 2,1 балла [46]; средняя оценка по шкале HAS-BLED – 3,0 балла в РКИ ROCKET-AF [47] и 2,0 балла в РКИ ARISTOTLE [48]. В РКИ RE-LY для дабигатрана балльная оценка по шкале HAS-BLED не указана [46]. Доля лиц старших возрастных групп в РКИ ROCKET-AF была наибольшей среди исследований ППОАК: ≥75 лет – 44% [49], в РКИ ARISTOTLE (апиксабан) – 40% [50], в РКИ RE-LY (дабигатран) – 31% [51]. Исследование реальной практики SAFIR-AC было посвящено изучению показателей безопасности применения ривароксабана по сравнению с АВК у пациентов старше 80 лет с ФП – популяции, традиционно мало представленной в РКИ. К настоящему времени это единственное завершившееся исследование реальной практики с проспективным дизайном в гериатрической популяции с ФП (n=1903, средний возраст 86 лет) [52]. При использовании ривароксабана по сравнению с АВК риск большого кровотечения был ниже на 47%, а риск летального кровотечения – на 58% [52]. При этом 2/3 случаев фатальных кровотечений были обусловлены внутримозговыми кровоизлияниями, частота которых была ниже на 62% в группе ривароксабана по сравнению с группой АВК [52]. Все различия были статистически значимыми. Таким образом, следует признать, что изученность профиля безопасности ривароксабана у пациентов с ФП старческого возраста является наибольшей среди ППОАК. Кроме того, в серии мета-анализов крупных РКИ терапия ривароксабаном ассоциировалась со значительным снижением риска развития инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома у широкого спектра пациентов [53–55], что увеличивает эффективность применения ривароксабана в клинической практике [55].

Для более эффективного и безопасного лечения ППОАК пожилых пациентов необходимо учитывать другие дополнительные факторы, такие как когнитивные нарушения, уровень медицинской грамотности, комплаентность, риск падения, низкая масса тела, обезвоживание и даже необходимость наличия лиц, осуществляющих уход, и отношения пациента с врачом [56].

С целью минимизации риска кровотечений при лечении ПОАК, в том числе ППОАК, необходимо выявить и по возможности устранить все модифицируемые ФР его развития [21] (табл. 1).

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) относится к модифицируемым ФР развития кровотечения (см. табл. 1) [9], поэтому одним из условий, позволяющим

Рисунок 3. Алгоритм Евразийской ассоциации терапевтов (2020) по оценке адекватности контроля артериального давления у пациентов с малыми кровотечениями на терапии ППОАК



ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты;
АД – артериальное давление.

снизить данный риск, является адекватное лечение АГ, т. е. АД пациента должно находиться в целевом диапазоне более 90% времени [8]. Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ) предложила алгоритм оценки адекватности контроля АД у пациентов с малыми кровотечениями на фоне терапии ППОАК [8] (рис. 3, адаптировано по [8]). Для эффективного лечения АГ должна использоваться комбинированная терапия, которая основана на принципе рациональной комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) [57, 58]. Согласно клиническим рекомендациям, лечение АГ следует начинать со следующих сочетаний АГП: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + диуретик; блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик; ингибитор АПФ + антагонист кальция (АК); БРА + АК, дигидропиридиновый АК + бета-адреноблокатор (ББ), АК + диуретик, ББ + диуретик [57, 58]. Другие комбинации АГП также возможны при наличии индивидуальных показаний. Если такая терапия оказалась недостаточно эффективной, переходят к следующему шагу лечения АГ, который заключается в использовании более высоких доз препаратов в комбинации или переходе на трехкомпонентную схему лечения [57, 58]. Такое лечение должно обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес [57, 58].

Причиной развития гематом у лиц, особенно пожилого возраста, принимающих ППОАК, могут явиться падения, о которых пациент часто не сообщает врачу [21].

Распространенность всех и случайных падений достоверно увеличивается с возрастом [21]. Ежегодное число несчастных падений и падений по любой причине у людей старше 75 лет может достигать 25% [59]. Иногда падения ошибочно считаются противопоказанием к назначению ППОАК, что обосновывается риском развития внутримозгового кровоизлияния (ВЧК) [60]. Аналитическая модель продемонстрировала, что пациенту необходимо упасть 295 раз, чтобы риск ВЧК перевесил пользу от АВК [61]. Учитывая более низкий риск ВЧК при приеме ППОАК по сравнению с АВК, можно предположить, что число падений, необходимое для превышения риска ВЧК над пользой применения ППОАК [21], будет еще выше. Риск падения можно оценить при помощи специализированных шкал (табл. 2, адаптировано по [21]).

Следующим важным фактором, определяющим риск развития кровотечения, является сопутствующая терапия. Комбинированное использование лекарственных препаратов, влияющих на систему свертывания крови, функцию тромбоцитов, повышает риск кровотечения [21, 30]. Сочетанное применение ППОАК и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может привести к 11-кратному увеличению риска госпитализации в связи с развитием ЖКК по сравнению с популяционными показателями [62]. Если позволяет клиническая ситуация, следует избегать подобных комбинаций

Таблица 2. Оценка риска падений (Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца по использованию пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, у пациентов с фибрилляцией предсердий, 2021)

А. Высокий риск падений

Наличие одного или нескольких факторов

- наличие падений в анамнезе
- слабость нижних конечностей
- нарушение равновесия
- когнитивные нарушения
- ортостатическая гипотензия
- употребление психотропных препаратов
- тяжелый артрит
- головокружение

В. Оценка вероятности падений

(1 балл за каждое «да»)

Предыдущие падения	Да/Нет
Число лекарств >4	Да/Нет
Прием психотропных препаратов	Да/Нет
Низкая острота зрения	Да/Нет
Снижение чувствительности	Да/Нет
Тест неполного тандемного стояния 10 с	Да/Нет
Тест попеременного шага 10 с	Да/Нет
Тест «сесть–встать» 12 с	Да/Нет
Подсчет, баллы	0–1 2–3 4–5 6+
Вероятность падения в год, %	7 13 27 49

или предпринять дополнительные меры для снижения риска кровотечения (например, назначение ингибиторов протонного насоса).

Современные ППОАК характеризуются значительно меньшим количеством взаимодействий с другими лекарственными средствами по сравнению с АВК, но такие фармакокинетические особенности все-таки выявлены, что необходимо учитывать при их назначении [21]. Наиболее значимые отмечены при одновременном использовании ППОАК с сильными ингибиторами/индукторами Р-gp и/или CYP3A4, так как последние могут повлиять на уровень ППОАК в плазме крови [21]. Применять подобную комбинацию следует с большой осторожностью или избегать в зависимости от указаний в инструкциях по применению, если это позволит клиническая ситуация. В практическом руководстве Европейской ассоциации ритма сердца по использованию ППОАК у пациентов с ФП (2021) большой раздел посвящен этому вопросу [21].

Соблюдение приверженности является определяющим условием обеспечения оптимального профиля эффективности и безопасности терапии любыми лекарственными препаратами, в том числе ППОАК; следовательно, важным компонентом комплексной защиты пациента от неблагоприятных исходов у пациентов с ФП. Риск смерти от всех причин выше у пациентов, которым назначались ППОАК в нерекомендованных дозах (относительный риск (ОР) 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48), и у лиц, принимающих препарат в недостаточной дозе (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04–1,50), по сравнению с пациентами, получавшими рекомендованные дозы [63]. Пожилые лица с ФП склонны забывать и пропускать их прием [64]. Возможные последствия низкой приверженности к противотромботической терапии заставляют врачей тщательно подходить к выбору антикоагулянтов и с позиции соблюдения режима их приема. Использование ППОАК позволяет увеличить приверженность пациента к лечению [65]. Применение лекарственного средства 1 раз в сутки может сделать лечение более удобным. Таким преимуществом обладает только ривароксабан – однократный прием в сутки, календарная упаковка, что может упростить соблюдение режима приема и сохранить необходимую приверженность к терапии. В проспективном наблюдательном исследовании по применению ППОАК в клинической практике лечение ривароксабаном позволило статистически значимо уменьшить вероятность случаев несоблюдения назначенной схемы лечения на 28,8% по сравнению с дабигатраном ($p < 0,01$) и на 23,9% по сравнению с апиксабаном ($p < 0,01$) у пожилых пациентов с ФП [66].

Большое значение при лечении ППОАК имеет «обучение» пациента [21]. Пациенты должны быть осведомлены о признаках и симптомах кровотечений, проинструктированы о необходимости оповестить о них ле-

чащего врача [21]. Важно информировать пациентов при каждом посещении врача о том, как правильно принимать назначенный препарат (1 раз в день или 2 раза в день, ривароксабан следует принимать во время приема пищи и др.), напомнить о важности строгого соблюдения предписанной дозировки, как справиться с ошибкой дозирования и что необходимо не забыть взять с собой лекарство в поездки [21]. Для снижения рисков важно взаимодействие не только врача и пациента, но и лица, осуществляющего уход. Прекращение или временное прерывание лечения ППОАК без консультации с врачом может привести к увеличению риска развития ТЭО и, как следствие этого, развитию инсульта, который может служить причиной тяжелой инвалидности и даже смерти [21].

Заключение

Геморрагические осложнения возникают при применении любых противотромботических средств, в том числе прямых пероральных антикоагулянтов. Однако малые кровотечения не должны быть основанием для отмены или изменения антикоагулянтной терапии, так как польза от приема пероральных антикоагулянтов превышает возможный риск кровотечения. Многие из этих нежелательных реакций можно предотвратить с помощью надлежащего наблюдения за пациентом. Задача врача: сохраняя терапию прямыми пероральными антикоагулянтами, выявить и устранить все возможные факторы риска кровотечений.

Важно помнить, что пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений нуждается в решении ряда проблем, каждая из которых может разрушить жизнь. Отличительными особенностями ривароксана (Ксарелто®) является его способность комплексно защитить пациента: не только уменьшать риск развития инсульта по сравнению с варфарином при меньшей вероятности развития жизнеугрожающих геморрагических осложнений, но и снижать риск развития коронарных осложнений, а также сохранять функцию почек, в том числе у пожилого человека. Кроме того, однократный режим дозирования ривароксана помогает соблюдать пациентам высокую приверженность к лечению – ключевому условию обеспечения профиля эффективности и безопасности терапии.

Все авторы одобрили окончательную версию рукописи и соглашаются нести ответственность за точность и целостность рукописи.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». 10.2021 PP-XAR-RU-0828-1

Статья поступила 10.10.2021

- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(8):1142–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*. 2013;34(35):2746–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd280
- Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic Burden of Atrial Fibrillations in Russia: Seven-Year Trends (2010–2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;92:42–8. [Russian: Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018;92:42–8]. DOI: 10.25760/VA-2018-92-42-48
- Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(12):1847–948. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.09.001
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
- Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2(2):125–31. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.10.042
- Christow S, Seidl K, Diener H-C, Huisman Mv, Lip G, Rauch-Kroenert U et al. 1669 Increased rate of previous stroke in asymptomatic/minimally symptomatic versus symptomatic patients with newly detected atrial fibrillation in western Europe - results from the GLORIA-AF registry. *EP Europace*. 2017;19(Suppl 3):iii355–6. DOI: 10.1093/ehjci/eux159.005
- Arutyunov G.P., Fomin I.V., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Alyavi A.L., Vyshlov E.V. et al. Eurasian Association of Physicians. Algorithm for Assessing and Modifying Risk Factors for Minor Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. Av. at: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf>. 2019. [Russian: Арутюнов Г.П., Фомин В. В., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Аляви А.Л., Вышлов Е.В. и др. Резолюция Евразийской Ассоциации терапевтов. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ППОАК. 2019. Доступно на: <https://euat.ru/upload/recommendation/1566466669.pdf>]
- 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
- Chiang C-E, Okumura K, Zhang S, Chao T-F, Siu C-W, Wei Lim T et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(4):345–67. DOI: 10.1016/j.joa.2017.05.004
- Gamra H, Murin J, Chiang C-E, Naditch-Brulé L, Brette S, Steg PG et al. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107(2):77–87. DOI: 10.1016/j.acvd.2014.01.001
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2014;45(2):S20–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433
- Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(3):183–200. DOI: 10.1007/s40256-016-0161-8
- Reiffel JA. Atrial Fibrillation and Stroke: Epidemiology. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(4):e15–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.06.002
- Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;317(10):1057–67. DOI: 10.1001/jama.2017.1371
- Arts DL, Visscher S, Opstelten W, Korevaar JC, Abu-Hanna A, van Weert HCPM. Frequency and Risk Factors for Under- and Over-Treatment in Stroke Prevention for Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in General Practice. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e67806. DOI: 10.1371/journal.pone.0067806
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Under-use of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(7):638–645.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.11.025
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Marzec LN, Wang J, Shah ND, Chan PS, Ting HH, Gosch KL et al. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(20):2475–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.540
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612–76. DOI: 10.1093/europace/eaab065
- Rosenman MB, Baker L, Jing Y, Makenbaeva D, Meissner B, Simon TA et al. Why is warfarin underused for stroke prevention in atrial fibrillation? A detailed review of electronic medical records. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(9):1407–14. DOI: 10.1185/03007995.2012.708653
- Bassand J-P, Virdone S, Badoz M, Verheugt FWA, Camm AJ, Cools F et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Advances*. 2021;5(4):1081–91. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003560
- Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2141–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.549
- Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1873–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu083
- Majeed A, Hwang H-G, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L et al. Management and Outcomes of Ma-

- jor Bleeding During Treatment With Dabigatran or Warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332
27. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, Mabuchi S, Ozaki H, Matsubara K et al. Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(5):1338–42. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020
28. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955–62. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577
29. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079
30. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):594–622. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.053
31. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1]
32. Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, Lindhoff-Last E, Foerch C. The Gap between Trial Data and Clinical Practice - An Analysis of Case Reports on Bleeding Complications Occurring under Dabigatran and Rivaroxaban Anticoagulation. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;36(2):115–9. DOI: 10.1159/000352062
33. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(23):2779–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
34. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2766–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs267
35. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366–77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366–77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
36. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
37. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
38. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(9):1386–98. DOI: 10.2215/CJN.01860217
39. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
40. Lauschke V, Ingelman-Sundberg M. The Importance of Patient-Specific Factors for Hepatic Drug Response and Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(10):1714. DOI: 10.3390/ijms17101714
41. Wang C, Wu VC, Kuo C, Chu P, Tseng H, Wen M et al. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Impaired Liver Function: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15):e009263. DOI: 10.1161/JAHA.118.009263
42. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood*. 2008;111(9):4471–6. DOI: 10.1182/blood-2007-11-123711
43. Erlikh A.D., Tkachenko K.G., Utyomov A.A. The use of oral anticoagulants in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation in clinical practice (RECORD register). *Medical business*. 2017;1:51–6. [Russian: Эрлих А.Д., Ткаченко К.Г., Утьёмов А.А. Особенности использования оральных антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕКОРД). Лечебное дело. 2017;1:51–6]
44. 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
45. 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
46. 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
47. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2271–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.024
48. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9855):1749–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6
49. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
50. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046

51. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
52. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, Orvoën G, David J-P, Chaussade E et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376–82. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923
53. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral anti-thrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
54. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
55. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
56. Benedetti G, Neccia M, Agati L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiologica*. 2018;66(3):301–13. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04553-4
57. 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
58. 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
59. Bhangu J, King-Kallimanis BL, Donoghue OA, Carroll L, Kenney RA. Falls, non-accidental falls and syncope in community-dwelling adults aged 50 years and older: Implications for cardiovascular assessment. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0180997. DOI: 10.1371/journal.pone.0180997
60. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the Results of Randomized Trials into Clinical Practice: The Challenge of Warfarin Candidacy Among Hospitalized Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2006;37(4):1075–80. DOI: 10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce
61. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(7):677–85. DOI: 10.1001/archinte.159.7.677
62. Tiedemann A, Lord SR, Sherrington C. The Development and Validation of a Brief Performance-Based Fall Risk Assessment Tool for Use in Primary Care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(8):896–903. DOI: 10.1093/gerona/gdq067
63. Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Arthur Fox KA et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(12):1425–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.045
64. Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. *RUDN journal of Medicine*. 2010;4:229–33. [Russian: Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010;4:229-33]
65. Koziel M, Mazurek M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ, Halperin JL et al. Persistence with Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Report from the GLORIA-AF Phase III 1-Year Follow-up. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1969. DOI: 10.3390/jcm9061969
66. Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10–8. [Russian: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):10-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-20-07

Виллевальде С. В., Соловьева А. Е.

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

ДЕКОМПЕНСАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ПРЕОДОЛЕНИЕ БАРЬЕРОВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА В «УЯЗВИМЫЙ» ПЕРИОД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Частота госпитализаций с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) и ассоциированных расходов неуклонно увеличивается во всем мире. Эпизод декомпенсации СН является маркером риска, отражает изменение траектории течения заболевания, высокую вероятность неблагоприятных событий и необходимость использования всех возможностей для улучшения прогноза. В статье обсуждаются барьеры и пути их преодоления при ведении пациентов с СН с низкой фракцией выброса. Для данного фенотипа СН существует доказанная болезнь-модифицирующая терапия, назначение которой, дополнительное использование новых лекарственных препаратов, улучшающих исходы, и организация системы оказания медицинской помощи имеют принципиальное значение в «уязвимый» период после выписки.

Ключевые слова	Сердечная недостаточность; декомпенсация; оптимальная медикаментозная терапия; «уязвимый» период; преемственность медицинской помощи; выписка; прогноз
Для цитирования	Villevaude S. V., Soloveva A. E. Decompensated heart failure with reduced ejection fraction: overcoming barriers to improve prognosis in the “vulnerable” period after discharge. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(12):82–93. [Russian: Виллевальде С. В., Соловьева А. Е. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):82–93]
Автор для переписки	Виллевальде Светлана Вадимовна E-mail: villevaude@mail.ru

Введение

Заболеваемость и распространенность сердечной недостаточности (СН), как и частота ассоциированных с ней госпитализаций и смерти, неуклонно растет во всем мире. На текущий момент глобально насчитывается около 60 млн. пациентов с СН [1]. В Российской Федерации (РФ), по данным эпидемиологических исследований ЭПОХА, число случаев СН увеличилось с 7,18 до 14,9 млн. с 1998 по 2014 гг. [2]. По сравнению с другими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями СН характеризуется наиболее неблагоприятным прогнозом. Качество жизни при СН не отличается от такового у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом [3], а по злокачественности течения СН сопоставима с наиболее агрессивными онкологическими заболеваниями [4]. Средняя частота госпитализаций по любой причине после постановки диагноза СН составляет один раз в год [5], выживаемость в течение 1 и 5 лет – 87 и 73% [6]. В РФ медиана выживаемости у пациентов с СН I–II функционального класса составляет 8,4 года, III–IV функционального класса – 3,8 года [7].

В гетерогенной популяции больных с СН более высоким риском характеризуются пациенты с СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) [8], в особенности, перенесшие декомпенсацию СН [9]. Именно для СНнФВ существует терапия с доказанным влиянием на прогноз. Предотвращение ухудшения течения СН в рамках организации системы оказания меди-

цинской помощи представляет возможности для существенного снижения риска неблагоприятных исходов. Однако в реальной клинической практике они реализуются не полностью. Цель представленного тематического обзора – акцентировать внимание на проблеме декомпенсации СН, потенциальных барьерах и возможностях их преодоления при лечении пациентов с СНнФВ в «уязвимый» период после выписки из стационара.

Высокая и растущая частота госпитализаций с сердечной недостаточностью

Свойственные СНнФВ структурно-функциональные изменения миокарда и системные нарушения являются субстратом для потенциальной «уязвимости» заболевания и высокого риска декомпенсации. Показано, что в течение 1,5 лет после постановки диагноза у каждого шестого амбулаторного пациента наблюдается ухудшение течения СНнФВ [10]. Ухудшение течения или декомпенсация СН характеризуются нарастанием признаков и симптомов задержки жидкости или низкого сердечного выброса, что требует неотложного усиления терапии или госпитализации. Расходы на госпитализацию по поводу СН составляют более половины от общей экономической нагрузки на системы здравоохранения, связанные с СН [11]. В РФ каждый второй случай госпитализации в кардиологическое отделение обусловлен декомпенсацией СН [12], в мире СН является ведущей причиной госпитализации пациентов старше 65 лет [13–15].

В последние десятилетия частота госпитализаций с СН увеличилась во всем мире [9, 16, 17], как в течение года после установки диагноза, так и повторных госпитализаций в последующие годы, достигнув в среднем 64 событий на 100 пациенто-лет [9]. При этом ожидается, что в ближайшие 25 лет в связи с ростом численности и старением населения число госпитализаций, связанных с СН, увеличится на 50% [18]. Действительно, за последние десятилетия портрет пациента с СН существенно изменился – увеличился средний возраст пациента с СН в РФ до 70 лет [19], частота коморбидных состояний и их сочетаний [7, 19, 20], что ассоциировано с лечебно-диагностическими сложностями, необходимостью привлечения смежных специалистов и неблагоприятным прогнозом. Достигнутый в целом прогресс в лечении СН определяет тренд к увеличению вероятности дожития до тяжелых стадий СН, которые характеризуются высокой частотой повторных госпитализаций и смерти. Так, по сравнению с 2002 годом в РФ распространенность СН увеличилась преимущественно за счет тяжелого функционального класса – III и IV в 1,7 раза, I и II – в 1,3 раза [7].

Госпитализация с декомпенсацией сердечной недостаточности – маркер риска неблагоприятных исходов

Эпизод госпитализации с СН ассоциируется с ухудшением качества жизни, риском повторных госпитализаций и смерти [21]. Популяционное исследование электронных медицинских записей более чем 2,1 млн. жителей Великобритании продемонстрировало, что 5-летняя выживаемость среди пациентов с впервые установленной СН за время госпитализации составила 21,7% по сравнению с 43,9% при предшествующей верификации диагноза на амбулаторном этапе и отсутствии анамнеза госпитализаций [22]. По данным программы CHARM, в течение 3 лет наблюдения у пациентов с СНнФВ и анамнезом госпитализации с СН показатели смертности от всех причин и повторной госпитализации составили 11,7 и 12,3 случаев на 100 пациенто-лет, в то время как при СНнФВ без предшествующей госпитализации – 7,6 и 5,4 случая, соответственно [23].

Риск неблагоприятных событий наибольший в первые 6 мес. от момента госпитализации, этот период течения СН получил название «уязвимый». Согласно ретроспективному анализу рандомизированных клинических исследований, пациенты с недавней госпитализацией по причине СН характеризуются более высоким риском смерти и госпитализаций по сравнению с пациентами, не имеющими госпитализаций или госпитализованными ранее, чем в предшествующие 6 мес. [23–25]. Отношение рисков неблагоприятных собы-

тий в первый месяц после выписки существенно выше, чем в более поздний период (6,18 против 1,93 по прошествии более 2 лет) [25]. В российской популяции частота повторных госпитализаций и смерти в течение года после выписки, по данным исследования ОРАКУЛ, достигает 63,4% (31% в течение первого месяца) [26], частота смерти, по данным исследования ЭПОХА-Д-СН – 18,3%, при этом риск смертельных исходов наибольший в первые 100 дней после выписки [27].

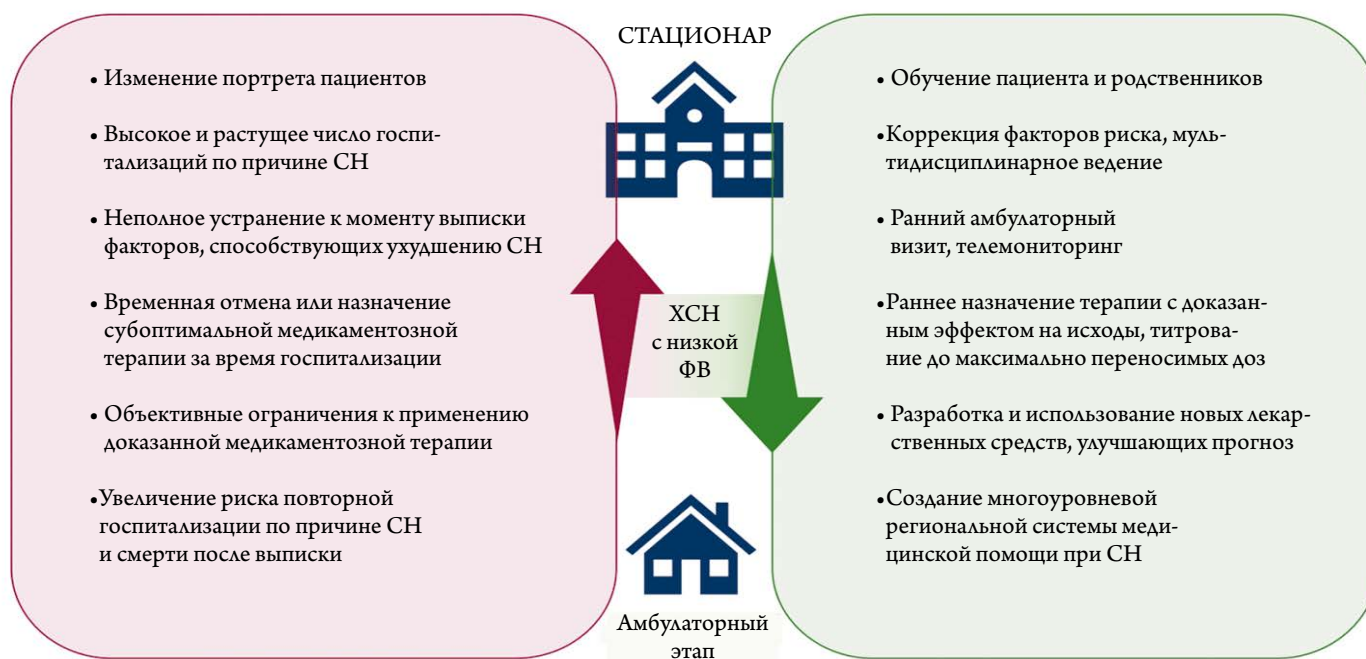
Каждая последующая госпитализация усугубляет прогноз. У пациентов, повторно госпитализированных с декомпенсацией СН в течение года, риск смерти увеличивается в 1,35 раза [27]. В когортном исследовании 14 374 пациентов, госпитализированных впервые с СН в 2000–2004 годах, время дожития после первой, второй, третьей и четвертой госпитализаций составило 2,4, 1,4, 1,0 и 0,6 лет соответственно [28].

Представленные данные подчеркивают, что эпизод госпитализации по причине декомпенсации СН должен рассматриваться как маркер риска, отражающий фундаментальные изменения клинического течения СН и указывающий на необходимость использования всех ресурсов системы здравоохранения для оптимизации тактики ведения и снижения риска неблагоприятных исходов (рис. 1).

Оптимальная медикаментозная терапия при госпитализации с декомпенсацией сердечной недостаточности

Основными симптомами, определяющими потребность в госпитализации, являются симптомы задержки жидкости и, в меньшей степени – симптомы гипоперфузии. Однако лекарственные препараты, преимущественно влияющие на улучшение диуреза, снижение пред- и постнагрузки и улучшение сократимости миокарда, не продемонстрировали влияния на исходы после выписки, хотя уменьшали симптомы СН, маркеры повреждения органов-мишеней и внутрибольничного риска ухудшения функции почек и ухудшения течения СН [29]. На сегодняшний день улучшение долгосрочного прогноза у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, возможно только за счет оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), доказавшей влияние на выживаемость при СНнФВ – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА)/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторами (АРНИ), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР), бета-блокаторами и ингибиторами натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГТ2). Анализ данных крупных регистров свидетельствует, что невозможность продолжить, начать или перейти

Рисунок 1. Факторы, определяющие увеличение бремени госпитализаций с декомпенсацией сердечной недостаточности и ассоциированных исходов, и возможности улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки



СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса.

на терапию иАПФ/БРА/АРНИ, АМР и бета-блокаторами за время госпитализации ассоциирована с плохим прогнозом, низкой приверженностью к терапии и увеличением вероятности никогда не начать ОМТ амбулаторно [30].

Рутинная клиническая практика и данные рандомизированных исследований свидетельствуют, что тактика инициации и титрования ОМТ в стационаре безопасна и эффективна. В исследовании PIONEER-HF у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией СНнФВ, терапия сакубитрил-валсартаном ассоциировалась с более выраженным снижением уровня N-терминального пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) по сравнению с эналаприлом при сопоставимой частоте ухудшения функции почек, гиперкалиемии, симптомной гипотонии и ангионевротического отека [31]. Примечательно, что в течение последующих 4 недель открытой терапии сакубитрил-валсартаном у всех участников исследования удалось достичь сопоставимого уровня NT-proBNP, однако вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации с СН у пациентов, исходно рандомизированных в группу сакубитрил-валсартана, оставалась ниже на 31% по сравнению с группой пациентов, получавших в течение предыдущих 8 недель эналаприл. Следует отметить, однако, что исследование не было специально спланировано для оценки клинических исходов, а частота событий была небольшой [32]. В крупные исследования иНГТ2 не включались госпи-

тализированные пациенты или пациенты, перенесшие недавнюю госпитализацию с СН. В небольшом рандомизированном клиническом исследовании EMPA-RESPONSE-AHF назначение иНГТ2 эмпаглифлозина у 80 пациентов с острой СН было безопасно, увеличивало диурез и снижало риск ухудшения СН, повторной госпитализации по поводу СН или смерти в течение 60 дней [33]. Кроме того, ретроспективный анализ рандомизированных исследований препаратов четырех классов ОМТ при СН демонстрирует раннее наступление эффекта и достоверное расхождение кривых выживаемости уже через несколько недель после начала терапии [34]. Это подчеркивает принципиальную важность как можно более раннего ее назначения для предотвращения неблагоприятных событий.

Назначение четырех классов ОМТ одновременно или в течение короткого периода времени может иметь преимущества в отношении улучшения прогноза [34]. Данные проспективных многонациональных регистров BIOSTAT-CHF и ASIAN-HF демонстрируют, что более низкие дозы комбинированной терапии СНнФВ ассоциированы с лучшими исходами по сравнению с терапией препаратом одного класса в целевой дозе [35]. Согласно вероятностному анализу данных исследований EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF и DAPA-HF у пациентов с СНнФВ терапия, основанная на четырех препаратах (АРНИ, бета-блокатор, АМР, иНГТ2), может быть ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин на 47% и риска смерти от сердечно-сосудистых при-

чин на 50% по сравнению с двойной терапией ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и бета-блокаторами в течение медианы 20,5 мес. наблюдения [36].

Хотя для пациента с СН рекомендуется инициация терапии после гемодинамической стабилизации и очень медленное титрование доз не чаще чем через каждые 2–4 недели, предполагается, что в условиях стационара при возможности регулярного контроля клинического статуса и функции почек может быть оправдана более агрессивная тактика. Ответить на вопрос о влиянии такого подхода на риск госпитализации с СН и смерти в течение 90 дней после выписки позволит специально спланированное рандомизированное многоцентровое исследование STRONG-HF [37]. В исследовании пациенты с острой декомпенсацией СН будут рандомизированы в группу стандартного лечения и группу ОМТ в дозах не менее 50% от целевых при выписке с ее быстрым титрованием амбулаторно при тщательном наблюдении [37].

Субоптимальная медикаментозная терапия в реальной клинической практике ведения СНнФВ

Несмотря на доказанную пользу ОМТ и использование ее назначения, как критерия качества медицинской помощи при СН [2], результаты исследований реальной клинической практики свидетельствуют, что частота назначения и титрования ОМТ при СН низкая, даже в амбулаторном звене и даже при отсутствии противопоказаний к ее использованию [21]. Согласно данным американского сердечно-сосудистого регистра PINNACLE, основанного на электронных медицинских данных, только 34,1 и 13,7% пациентов с ухудшением СН в течение предшествующих 3 мес. получали двойную и тройную ОМТ, 18,6% – не получали ни одного препарата из ОМТ, причем частота существенно не менялась в период эпизода декомпенсации и через 6 мес. [10]. Более половины пациентов получали менее 50% от рекомендованных целевых доз бета-блокаторов и иАПФ [10]. В недавнем анализе баз данных Швеции, Великобритании и США среди пациентов, госпитализированных с СН и начавших прием ОМТ, целевой дозы иАПФ, БРА, бета-блокаторов и АРНИ, через год достигли лишь 15%, 10%, 12%, 30% пациентов, а 55%, 33%, 24% и 27% прекратили прием препаратов. АМР титровались редко, и процент отмены был высоким (40%) [38]. Аналогично, в российской популяции на амбулаторном этапе после выписки ОМТ не назначается или не титруется до целевой дозы, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [39]. Недавно выполненное в 7 регионах РФ исследование 888 амбулаторных карт пациентов, пере-

несших госпитализацию с декомпенсацией СН в предыдущие 12 мес., продемонстрировало позитивный тренд более широкого назначения ОМТ при СН [40], хотя это не сопровождалось улучшением функционального статуса, что может быть связано с недостаточным титрованием доз или неназначением дополнительной терапии.

Преимущества титрования ОМТ до максимально переносимых доз подтверждены в наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях [35, 41–43] и их мета-анализе [44]. Титрование медикаментозной терапии следует рассматривать даже у пациентов со стабильной СН, получающих нецелевые дозы ОМТ. Напротив, неназначение или недостижение целевых доз ОМТ при СН может быть фактором, способствующим прогрессированию СН, развитию декомпенсации, потребности в госпитализации, смерти. В многоцентровом наблюдательном исследовании BIOSTAT-CHF пациенты с СНнФВ, получавшие $\leq 50\%$ от целевой дозы, характеризовались наибольшим риском смерти и госпитализации с СН [35]. Аналогично, по данным проспективного регистра пациентов с СНнФВ CHAMP-HF (Change the Management of Patients With Heart Failure) снижение дозы или прекращение приема ОМТ после госпитализации увеличивало риск смерти от всех причин в среднем в 3,82–4,81 раза [45].

Объективные ограничения

для назначения и титрования ОМТ при СН

Несомненно, клинически возможность инициации и титрования доз ОМТ определяется стабильностью гемодинамики, уровнем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, креатинина и электролитов сыворотки крови, наличием противопоказаний.

По данным регистров истинная частота противопоказаний к ОМТ при СНнФВ не превышает 2% [34]. Объективно у пациентов с тяжелой СН вероятность назначения и достижения максимальных доз ОМТ ниже. При этом невозможность достичь целевых доз по объективным причинам (симптомы, побочные эффекты и поражение других органов) ассоциирована с наибольшим риском смерти и госпитализации с СН – в среднем на 72% для иАПФ и на 70% для бета-блокаторов против 46 и 18% у пациентов, не достигших целевых доз по неизвестным или другим причинам (несмотря на использование различных статистических методов уменьшения вероятности влияния потенциально вмешивающихся факторов) [35].

Частота гиперкалиемии при СН достигает 30% в рандомизированных исследованиях [46, 47] и 63% по данным реальной клинической практики и ассоциируется с назначением иРААС, пожилым возрастом, сахарным диабетом и хронической болезнью почек [46]. Дозы

иРААС снижаются в 3–22% случаев лечения СНнФВ, в 5% случаев – вследствие гиперкалиемии [46]. Однако данные европейского регистра The ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry свидетельствуют, что в широкой популяции пациентов с СН только прекращение терапии иРААС ассоциировано с риском смерти, в то время как гиперкалиемия теряет прогностическую значимость в многофакторном анализе [48].

Частота хронической болезни почек 4–5-й стадий у пациентов с СН составляет 10% и выше при декомпенсации СН. По данным регистра ADHERE, у пациентов, госпитализированных с СН, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² наблюдается в 20% случаев [49], что предполагает ограничение возможностей назначения АМР и иНГТ2 у каждого пятого пациента. В двух небольших одноцентровых исследованиях использование критериев включения в исследование DAPA-HF позволяло назначить дапаглифлозин 22,3 и 58,1% пациентам с СНнФВ, причем наиболее частым лимитирующим фактором являлось снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [50, 51]. Расширение показаний к использованию иНГТ2 у пациентов с более выраженным нарушением функции почек (снижением СКФ до 20 мл/мин для эмпаглифлозина и 25 мл/мин для дапаглифлозина с учетом данных о безопасности в исследованиях EMPEROR-Reduced и DAPA-CKD) позволит увеличить охват пациентов с СНнФВ препаратами данного класса.

Нарушение функции почек и электролитные нарушения требуют взвешенной интерпретации в контексте клинической ситуации и исключения обратимых причин, не связанных с терапией или заболеванием [52]. Кроме того, несмотря на снижение СКФ на фоне инициации иРААС или иНГТ2, препараты данных классов обеспечивают нефро- и кардиопротективные свойства и снижение риска неблагоприятных событий даже при исходном снижении СКФ, которое, скорее, отражает индуцированные терапией изменения внутрисердечной гемодинамики [52].

Низкое АД, главным образом отражающее низкий сердечный выброс и нарушения гемодинамики при СН, наблюдается в 10–15% случаев в отобранной когорте участников клинических исследований СНнФВ и чаще в реальной клинической практике [53] ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и включено в шкалы оценки риска при тяжелой СН. Назначение ОМТ улучшает прогноз независимо от уровня АД, при этом симптомная гипотония, требующая снижения дозы или прекращения терапии, регистрируется в 2–3% случаев терапии иАПФ/БРА/АРНИ и существенно реже при терапии бета-блокаторами (до 0,6%). Важно отметить, что гипотония может быть транзиторной в первые

4 мес. от начала терапии [53], регрессируя в дальнейшем на фоне улучшения сердечного выброса. В регистре CHAMP-HF у пациентов с СНнФВ уровень систолического АД <110 мм рт. ст. выявлен в 21,8% случаев и ассоциировался с меньшей частотой назначения бета-блокаторов и АРНИ по сравнению с систолическим АД ≥ 110 мм рт. ст. [54]. Однако даже в группе с высоким АД достижение целевых доз ОМТ не превышало 20% [54], в том числе с поправкой на частоту сердечных сокращений <60 в мин. Это подчеркивает необходимость учета других факторов, таких как инертность врачей и низкая приверженность пациентов.

Разработка и использование новых лекарственных средств при СНнФВ

Наличие факторов, не позволяющих назначить или увеличить дозы ОМТ, а также высокий остаточный риск неблагоприятных событий при использовании комбинированной ОМТ в идеальных условиях участия в РКИ (табл. 1) [55] сохраняет актуальность разработки и изучения новых лекарственных препаратов для лечения СНнФВ.

Для воздействия на ключевое звено патогенеза СНнФВ в течение длительного времени изучались препараты с положительными инотропными свойствами, однако неблагоприятный профиль безопасности или отсутствие влияния на прогноз не привели к их внедрению в клиническую практику. В исследовании GALACTIC-HF новый препарат селективный активатор сердечного миозина омекамтив мекарбил (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) изучался у пациентов с СН с ФВ $<35\%$, госпитализированных с СН, или амбулаторных с анамнезом госпитализации/обращения в отделение неотложной помощи с СН в течение года, уровнем систолического АД >85 мм рт. ст. и СКФ >20 мл/мин/1,73 м². Препарат снижал риск сердечно-сосудистой смерти и событий, связанных с СН, на 8% (отношение рисков (ОР) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,86–0,99; $p=0,025$) [56]. При этом одним из существенных факторов, влияющих на эффект препарата, было значение ФВ – у пациентов с ФВ $\leq 22\%$ ОР и 95% ДИ составили 0,83 (0,73–0,95) по сравнению с 0,99 (0,84–1,16) в подгруппе пациентов с ФВ $\geq 33\%$ [57].

Другой мишенью для новой терапии СН является патофизиологический путь оксид азота – гуанилатциклаза. Верицигуат (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) – пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы, фермента, активирующего ключевой внутриклеточный вторичный мессенджер циклический гуанозинмонофосфат, также увеличивает ее чувствительность к эндогенному оксиду азота,

Таблица 1. Характеристика рандомизированных клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения СН (адаптировано из [55])

Параметр	PARADIGM-HF	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced	GALACTIC-HF	VICTORIA	AFFIRM	SOLOIST
Число пациентов	8399	4744	3730	8232	5050	1132	1222
Лекарственный препарат	Валсартан + сакубитрил	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Омекамтив мекарбил*	Веригигуат*	Железа карбоксимальтозат	Сотаглифлозин*
ФВ ЛЖ, % (среднее или медиана)	29,5	31,1	27,5	26,6	28,9	32,6	35
NT-proBNP, пг/мл (медиана)	1608	1437	1926 (в активной группе)	1971	2816	4743	1816,8
III или IV ФК по NYHA, %	25	32	25	47	41	52	НД
Госпитализированные с СН, %	–	–	–	25,2	11,3	100	100
Госпитализация с СН в течение предыдущих 6 мес, %	31,1	16,4	–	54,6	84,1	–	–
Медиана наблюдения	27 мес	18,2 мес	16 мес	21,8 мес	10,8 мес	52 нед	9 мес
Частота СС смерти или госпитализации в группе контроля, событий на 100 пациенто-лет	13,2	15,3	21,0	26,3	37,8	47,1	–
Частота СС смерти в группе контроля, событий на 100 пациенто-лет	7,5	7,9	8,1	12,5	13,9	16,1	10,8

* – препарат не зарегистрирован в Российской Федерации. НД – нет данных, СН – сердечная недостаточность, СС – сердечно-сосудистая, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс.

тем самым опосредуя положительные сердечно-сосудистые и почечные эффекты [58]. Влияние на жесткие конечные точки было продемонстрировано в исследовании VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) у пациентов с ФВ $\leq 45\%$ очень высокого риска, недавней госпитализацией с СН или внутривенным введением диуретиков, с более высокими уровнями NT-proBNP, более низкой ФВ по сравнению с ранее выполненными клиническими исследованиями препаратов для лечения СН и ФВ (табл. 1). Веригигуат снижал риск наступления первичной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с СН (ОР 0,90, 95% ДИ: 0,82–0,98; $p=0,02$) в течение медианы наблюдения 10,8 мес. [59]. Вазодилатирующие свойства препарата также определяют ряд возможных нежелательных явлений, таких как гипотония (9,1% случаев) и синкопе (4%), хотя частота их в исследовании была не выше, чем при приеме плацебо (7,9% и 3,5%).

Практически у каждого второго пациента с СН наблюдается дефицит железа [60]. Использование пероральной терапии препаратами железа в исследовании IRONOUT-HF при доказанном дефиците железа не улучшало лабораторные и функциональные показатели, что, вероятно, было связано с ингибирующим влия-

нием гепсидина на всасывание железа в кишечнике. Однако внутривенное использование железа карбоксимальтозата в исследованиях FAIR-HF и CONFIRM-HF ассоциировалось с уменьшением симптомов, улучшением функционального статуса и снижением риска госпитализаций с СН. Недавно представленные результаты крупного рандомизированного клинического исследования AFFIRM-AHF у пациентов с острой СН с ФВ $< 50\%$ и дефицитом железа свидетельствуют, что введение железа карбоксимальтозата перед выпиской из стационара и через 6 нед. после выписки (а также через 12 и 24 нед. при сохраняющемся дефиците железа) снижало риск госпитализации с СН, а после проведения оценки влияния пандемии COVID-19 также снижало риск первичной конечной точки – смерти и госпитализации с СН – на 25% ($p=0,024$) [61].

Существенное снижение на 37% риска смерти, повторной госпитализации или неотложного визита в связи с СН у пациентов с СД 2 типа с недавним ухудшением СН вне зависимости от значения ФВ и предшествующего анамнеза СН было продемонстрировано в исследовании SOLOIST-WHF (табл. 1). При добавлении сотаглифлозина (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) к стандартной терапии СН снижение риска событий на 39% наблюдалось уже че-

рез 28 дней терапии [62], при этом эффект не зависел от времени инициации – до или после выписки. Однако с отличительным свойством сотаглифлозина – ингибировать не только НГТ2, но также натрийглюкозный транспортер 1 типа в кишечнике, ответственный за всасывание глюкозы и галактозы, связывают более частое развитие нежелательных явлений в виде диареи и гипогликемии по сравнению с плацебо [62].

Представленные исследования в совокупности представляют важный шаг в модификации подходов к назначению терапии СН – смещение фокуса со стабильных амбулаторных пациентов на госпитализированных пациентов или недавно имевших декомпенсацию СН, у которых снижение риска событий за счет оптимизации терапии принесет наибольшую абсолютную пользу в отношении числа сохраненных жизней и предотвращенных госпитализаций.

Организация «бесшовной» многокомпонентной системы оказания медицинской помощи при сердечной недостаточности

Широкий перечень вмешательств, улучшающих прогноз при СНнФВ – от модификации образа жизни и многокомпонентной лекарственной терапии до использования внутрисердечных устройств и сердечно-сосудистых хирургических вмешательств, требует многоплановых организационных решений. Создание регистров СН для мониторинга рутинной клинической практики, образовательные мероприятия для медицинских специалистов, внедрение систем поддержки принятия решений, обучение и вовлечение пациентов, а также организация медицинской помощи с обеспечением ее преемственности в рамках региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками [63, 64] – принципиальные тактические решения для снижения бремени СН.

Преемственность медицинской помощи

Под преемственностью понимают действия, способствующие координации и непрерывности оказания медицинской помощи при переводе пациентов из одного учреждения в другое или от одного специалиста другому. У пациентов с СН до 40% преждевременных повторных госпитализаций могут быть связаны с субоптимальной организацией преемственности медицинской помощи [65].

Выписка из стационара представляет собой ключевой связующий этап между стационарным и амбулаторным звеном. Ее грамотное планирование с обеспечением передачи информации врачу амбулаторного звена является залогом успешного достижения целевых

доз ОМТ, улучшения симптомов, качества жизни и выживаемости пациента, но также профилактики ранних повторных госпитализаций (рис. 2). Оптимальным считается ранний визит после выписки (в течение первых 14 дней) с обеспечением возможности лабораторного контроля [2]. Формирование локальных чек-листов и протоколов, содержащих перечень необходимых при СН обследований, назначенных препаратов, выполненных и планируемых вмешательств, информацию о факторах, не позволивших назначить или увеличить дозу ОМТ, и их интеграция в формате «идеального» выписного эпикриза могут улучшить взаимодействие с амбулаторным звеном и другими службами.

Образовательные мероприятия и вовлечение пациента в процесс управления заболеванием

Обучение пациентов и их родственников аспектам назначения и титрования лекарственной терапии, ее влияния на продолжительность жизни при СН, важности приверженности к лечению, соблюдения диеты, образа жизни, самоконтролю симптомов и самопомощи, особенностям при путешествиях и досуге, ежедневной активности, вакцинации, психосоциальным аспектам – все это является основными моментами, которые заслуживают внимания при организации школ СН в стационаре или на амбулаторном этапе [66]. Недавнее исследование продемонстрировало, что многие пациенты с СН не знают об ОМТ, а значительная их доля подвергла сомнению ее эффективность и/или безопасность [67]. Совместное обсуждение плана лечения, в идеале с оценкой знаний пациента и тренингом специально обученными медицинскими сестрами, может быть эффективной и мало-затратной стратегией для улучшения приверженности и увеличения частоты использования ОМТ при СН. Пациент и его родственники должны быть ознакомлены с предполагаемым планом ведения после выписки в соответствии с рекомендациями, в том числе с планом дальнейшего титрования дозы препаратов и дополнительного обследования после выписки, а также стратегией выполнения немедикаментозных лечебных вмешательств. Эффективность структурированного обучения и активного амбулаторного контроля специалистов по СН в российской популяции продемонстрирована в исследовании ШАНС [68] и в регистре RUS-HFR [69]. В недавно опубликованном небольшом исследовании EPIC-HF (Electronically Delivered, Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) предоставление электронного полика о заболевании и чек-листа с текущей и целевой дозой ОМТ при СНнФВ приводило к инициации и ин-

Рисунок 2. Принципиальные элементы для улучшения исходов у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности при выписке



СН – сердечная недостаточность.

тенсификации ОМТ после визита врача у 49% пациентов группы вмешательства по сравнению с 29,7% в группе контроля [70].

Льготное лекарственное обеспечение

Низкая частота ОМТ в реальной клинической практике может быть связана со снижением приверженности пациентов, которая, в свою очередь, зависит от количества принимаемых лекарственных препаратов и удобства приема. В подгруппе пациентов с СН старше 65 лет при выписке из стационара 55% принимали не менее 10, 95% – не менее 5 наименований лекарственных средств [71]. При этом многокомпонентные и сложные режимы терапии для пациента могут быть недоступны ввиду финансовых барьеров. Реализация программы льготного лекарственного обеспечения препаратами, доказавшими влияние на сердечно-сосудистые осложнения и смерть при СНнФВ, является важным шагом в сторону увеличения охвата жизненно важными лекарственными средствами и улучшения прогноза в данной популяции [72].

Мультидисциплинарное ведение

Увеличение доли пожилых коморбидных пациентов определяет высокую потребность в консультативной помощи специалистов другого профиля и необходимость вовлечения пациентов с СН в мультидисциплинарные программы лечения. Под мультидисциплинарной программой понимается комплексная модель оказания ме-

дицинской помощи для пациентов с широким спектром медицинских, психо-социальных, поведенческих и даже финансовых проблем, которая осуществляется многопрофильной командой разных специалистов (медицинских сестер, кардиолога, гериатра, психолога, диетолога, физиотерапевта, других специалистов), работающих совместно с целью преодоления разрыва между госпитализацией, другими системами оказания медицинской помощи и домом.

Действующие рекомендации упоминают данные стратегии для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смертности [2]. Действительно, по данным нескольких мета-анализов именно от клиник с возможностью мультидисциплинарного ведения пациентов с СН можно ожидать наибольшего эффекта в отношении улучшения прогноза [73, 74]. Сетевой мета-анализ 53 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал снижение риска общей смертности на 20% и повторных госпитализаций на 20% при подобном подходе [73].

Наличие наиболее весомых доказательств для мультидисциплинарных вмешательств по сравнению с другими подходами со снижением риска смерти и госпитализаций на 34 и 63% продемонстрировано в другом недавно опубликованном мета-анализе исследований по преимуществах медицинской помощи для пациентов старше 55 лет [74]. Несомненно, особенности реализации программ наблюдения пациентов с СН могут существенно отличаться в зависимости от мате-

риально-технических и кадровых ресурсов медицинской организации, наличия взаимодействия со службами социально-психологической поддержки, паллиативной помощи, реабилитации [75]. Согласно отечественным данным выживаемость пациентов с СНнФВ в течение 3 лет после выписки из стационара составляет от 52 до 80% в зависимости от условий амбулаторного наблюдения [69]. Тем не менее, учитывая высокую распространенность СН, невозможно полностью покрыть потребность в лечебно-консультативной помощи, оказывая ее на базе максимально оснащенных и высокоспециализированных центров СН. Это определяет необходимость выстраивания иерархической модели специализированных центров СН с разным уровнем оснащения и их тесным взаимодействием [75].

Заключение

Пациенты, госпитализированные с СН, представляют группу приоритетного внимания в отношении оптимизации терапии, а также организации оказания медицинской помощи после выписки ввиду высокого риска неблагоприятных событий, несмотря на применение современных методов лечения. Назначение ОМТ и дополнительное использование новых лекарственных препаратов, влияющих на исходы, образовательные мероприятия, преимущество медицинской помощи и наблюдение в мультидисциплинарной команде специалистов – ключевые стратегии улучшения исходов в данной группе.

Статья подготовлена при поддержке компании Байер. PP-VER-RU-0012-1.

Статья поступила 05.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;zwaa147. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa147
2. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;87(3):235–41. DOI: 10.1136/heart.87.3.235
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1095–104. DOI: 10.1002/ehf.822
5. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(18):1695–702. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.019
6. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306–25. DOI: 10.1002/ehf.1594
7. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
8. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1404–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337
9. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *The Lancet Public Health*. 2019;4(8):e406–20. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30108-2
10. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T et al. Clinical Course of Patients with Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(8):935–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.049
11. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):1966–2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.001
12. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472.]
13. Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for congestive heart failure: United States, 2000–2010. *NCHS data brief*. 2012;108:1–8. PMID: 23102190
14. Johansen H, Strauss B, Arnold JMO, Moe G, Liu P. On the rise: The current and projected future burden of congestive heart failure hospitalization in Canada. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2003;19(4):430–5. PMID: 12704491
15. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2013;66(8):649–56. DOI: 10.1016/j.rec.2013.03.012
16. Sierpiński R, Sokolska JM, Suchocki T, Koń B, Urbański F, Kruk M et al. 10 year trends in hospitalization rates due to heart failure and related in-hospital mortality in Poland (2010–2019). *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3365–73. DOI: 10.1002/ehf2.13060

17. Agarwal MA, Fonarow GC, Ziaiean B. National Trends in Heart Failure Hospitalizations and Readmissions From 2010 to 2017. *JAMA Cardiology*. 2021;6(8):952. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7472
18. National Guideline Centre (Great Britain), National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. -London: National Institute for Health and Care Excellence (UK);2018. ISBN 978-1-4731-3093-7
19. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
20. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5
21. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiology*. 2018;3(3):252–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5250
22. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho JMIH, Shah AD, Yu N et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1119–27. DOI: 10.1002/ehf.709
23. Bello NA, Claggett B, Desai AS, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S et al. Influence of Previous Heart Failure Hospitalization on Cardiovascular Events in Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(4):590–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001281
24. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC: Heart failure*. 2016;4(10):816–22. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.002
25. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906
26. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiia*. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12–21]
27. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
28. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
29. Hamo CE, Butler J, Gheorghiadu M, Chioncel O. The bumpy road to drug development for acute heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2016;18(Suppl G):G19–32. DOI: 10.1093/eurheartj/suw045
30. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.06.011
31. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
32. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H et al. Initiation of Angiotensin–Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiology*. 2020;5(2):202–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4665
33. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(4):713–22. DOI: 10.1002/ehf.1713
34. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure – Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiology*. 2021;6(7):743–4. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0496
35. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European Heart Journal*. 2017;38(24):1883–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx026
36. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F 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. *The Lancet*. 2020;396(10244):121–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
37. Kimmoun A, Cotter G, Davison B, Takagi K, Addad F, Celutkienė J et al. Safety, Tolerability and efficacy of Rapid Optimization, helped by NT-proBNP and GDF-15, of Heart Failure therapies (STRONG-HF): rationale and design for a multicentre, randomized, parallel-group study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1459–67. DOI: 10.1002/ehf.1575
38. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, Sartipy P, Thuresson M, Cowie MR et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(9):1499–511. DOI: 10.1002/ehf.2271
39. Fomin I.V., Kraiem N., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R. et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? *Kardiologiia*. 2018;58(5):55–63. [Russian: Фомин И.В., Краием Н., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Щербинина Е.В. Понятие стабильности течения ХСН-приемлемо ли оно для Российской практики? Кардиология. 2018;58(5):55–63]. DOI: 10.18087/cardio.2356
40. Lopatin Yu.M., Nedogoda S.V., Arkhipov M.V., Galyavich A.S., Koziova N.A., Lozhkina N.G. et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):93–102. [Russian: Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В., Галевич А.С., Козилова Н.А., Ложкина Н.Г. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):93–102]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4368
41. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2009;374(9704):1840–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9

42. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312–8. DOI: 10.1161/01.cir.100.23.2312
43. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1414–23. DOI: 10.1002/ehf.887
44. Turgeon RD, Kolber MR, Loewen P, Ellis U, McCormack JP. Higher versus lower doses of ACE inhibitors, angiotensin-2 receptor blockers and beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212907. DOI: 10.1371/journal.pone.0212907
45. Srivastava PK, DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J et al. Heart Failure Hospitalization and Guideline-Directed Prescribing Patterns Among Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(1):28–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.017
46. Fonseca C, Brito D, Branco P, Frazão JM, Silva-Cardoso J, Bettencourt P. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2020;39(9):517–41. DOI: 10.1016/j.repc.2020.03.015
47. Rakisheva A, Marketou M, Klimenko A, Troyanova-Shchutskaya T, Vardas P. Hyperkalemia in heart failure: Foe or friend? *Clinical Cardiology*. 2020;43(7):666–75. DOI: 10.1002/clc.23392
48. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G et al. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1378–89. DOI: 10.1002/ehf.1793
49. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(6):422–30. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011
50. Powell C, Kavanagh K, Morgan J, Stakelum Byrne N, Keelan P, Murphy N. 49 Eligibility for dapagliflozin in a real-life heart failure clinic. A32.1-A32. Irish Cardiac Society Annual Scientific Meeting & AGM (Virtual), October 1st – 3rd 2020. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society. 2020. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-ICS.49.
51. Maltês S, Cunha GJL, Rocha BML, Presume J, Guerreiro R, Henriques C et al. Dapagliflozin in a Real-World Chronic Heart Failure Population: How Many Are Actually Eligible? *Cardiology*. 2021;146(2):201–6. DOI: 10.1159/000512432
52. Mewton N, Girerd N, Boffa J-J, Courivaud C, Isnard R, Juillard L et al. Practical management of worsening renal function in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction: Statement from a panel of multidisciplinary experts and the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2020;113(10):660–70. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.03.018
53. Cautela J, Tartiere J, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1357–65. DOI: 10.1002/ehf.1835
54. Peri-Okonny PA, Mi X, Khariton Y, Patel KK, Thomas L, Fonarow GC et al. Target Doses of Heart Failure Medical Therapy and Blood Pressure: Insights From the CHAMP-HF Registry. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(4):350–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.11.011
55. Teramoto K, Tromp J, Lam CSP. Heart failure or heart success? *Cardiovascular Research*. 2021;117(3):e29–34. DOI: 10.1093/cvr/cvab022
56. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Me-
- carbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):105–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797
57. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated with Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(2):97–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.065
58. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Georgiopoulos G, Sacaro LF et al. Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(15):1795–807. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.031
59. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
60. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
61. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
62. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
63. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69–82. [Russian: Шляхто Е.В., Звартай Н.Э., Виллеваальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
64. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Avdonina N.G. et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):9–18. [Russian: Шляхто Е.В., Звартай Н.Э., Виллеваальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Авдонина Н.Г. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):9–18]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4-3792
65. Hernandez AF. Relationship Between Early Physician Follow-up and 30-Day Readmission Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716. DOI: 10.1001/jama.2010.533
66. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(8):803–69. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105
67. Samsky MD, Lin L, Greene SJ, Lippmann SJ, Peterson PN, Heidenreich PA et al. Patient Perceptions and Familiarity with Medical Therapy for Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):292–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4987
68. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Danielyan M.O., Ageev F.T., Gilyarevskiy S.R., Belenkov Yu.N. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(6):383–96. [Russian: Мареєв В.Ю., Бергамбекова Ю.А.,

- Даниелян М.О., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р., Беленков Ю.Н. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(6):383-96]
69. Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V., Trukshina M.A., Kuular A.A., Galenk o V.L. et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUssian hoSpital Heart Failure Registry – RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2018;58(10S):9–19. [Russian: Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Куулар А.А., Галенко В.Л. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (Russian hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(10S):9-19]. DOI: 10.18087/cardio.2483
 70. Allen LA, Venechuk G, McIlvennan CK, Page RL, Knoopke CE, Helmkamp LJ et al. An Electronically Delivered Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The EPIC-HF Trial. *Circulation*. 2021;143(5):427–37. DOI: 10.1161/CIRCULATION.120.051863
 71. Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, Kneifati-Hayek J, Diaz I, Archambault A et al. Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(11):e006977. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006977
 72. Soloveva A.E., Yakovlev A.N., Villevalde S.V., Zvartau N.E., Shlyah-to E.V. Prescription drug coverage in high cardiovascular risk patients as an important part of the national goals achievement. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;4:20–7. [Russian: Соловьева А.Е., Яковлев А.Н., Виллевальде С.В., Звартан Н.Э., Шляхто Е.В. Льготное лекарственное обеспечение пациентов высокого сердечнососудистого риска как важный компонент достижения национальных целей. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;4:20-7]. DOI: 10.35576/article_5d651dbc201140.18252870
 73. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1427–43. DOI: 10.1002/ehf.765
 74. Li Y, Fu MR, Luo B, Li M, Zheng H, Fang J. The Effectiveness of Transitional Care Interventions on Health Care Utilization in Patients Discharged From the Hospital With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(3):621–9. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.019
 75. Villevalde S.V., Soloveva A.E., Zvartau N.E., Avdonina N.G., Yakovlev A.N., Sitnikova M.Yu. et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):102–41. [Russian: Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Звартан Н.Э., Авдонова Н. Г., Яковлев А. Н., Ситникова М. Ю., и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3S):102-41]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4558

Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Гарганеева А.А.

Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

ПАТТЕРНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Иммунная система имеет важнейшее значение в поддержании гомеостаза организма. На сегодняшний день существуют убедительные доказательства ее участия в патогенезе кардиоваскулярной патологии, включая заключительный этап сердечно-сосудистого континуума – сердечную недостаточность. Разнообразие этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), вовлечение в патологический процесс большинства органов и систем организма обуславливает объективные сложности в понимании тонких процессов утраты нормальной структуры и функции сердца. Вопросы иммунного гомеостаза организма при ХСН активно изучаются отечественными и зарубежными учеными, в том числе с позиции эффективности специфической иммунотропной терапии. Вместе с тем имеющиеся литературные данные представляют собой, преимущественно, разрозненные результаты, отражающие отдельные звенья иммунопатогенеза сердечно-сосудистой патологии. Настоящий тематический обзор преследует своей целью комплексное освещение основных паттернов иммунологических процессов в патогенезе ХСН, что позволит сформировать целостное представление об изучаемой проблеме.

<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; патогенез; иммунитет; цитокины; хемокины; молекулы клеточной адгезии; нейтрофилы; моноциты; молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением
<i>Для цитирования</i>	Kuzheleva E.A., Fedyunina V.A., Garganeeva A.A. Patterns of immunological reactions in the pathogenesis of chronic heart failure: review. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(12):94–104. [Russian: Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Гарганеева А.А. Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности: обзор литературы. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):94–104]
<i>Автор для переписки</i>	Кужелева Елена Андреевна. E-mail: snigireva1209@rambler.ru

Актуальность

Синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН), характеризующийся снижением способности сердца к наполнению или опорожнению и нарушением адекватной перфузии периферических органов и тканей, является закономерным исходом большинства кардиологических заболеваний [1]. При этом в условиях современного уровня развития медицины все отчетливее проявляется парадокс клинического успеха, когда благоприятное разрешение тяжелых острых сердечно-сосудистых заболеваний приводит к развитию клинически манифестной ХСН [2]. Учитывая, наряду с этим, увеличение распространенности коморбидной патологии, такой как сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, рост встречаемости ХСН в популяции жителей развитых стран представляется закономерным.

Поиск эффективных терапевтических мишеней ХСН обуславливает высокий научный интерес к вопросам патогенеза данного состояния. К настоящему времени существует несколько основных моделей развития ХСН, такие как кардиоренальная, кардиоциркуляторная, нейрогормональная, которые дополняют друг друга в современном понимании патогенеза сердечной недостаточности (СН). Развитие нейрогормональной теории в конце прошлого века позволило обосновать с научной точки зрения применение β-адреноблокаторов при ХСН, что явилось одним из прорывных открытий в кардиологии [3]. Вместе с тем в последние десятилетия все больше научных работ доказывают существенный вклад иммунной системы в развитие и про-

грессирование СН, а воспалительная теория находит свое подтверждение в экспериментальных исследованиях. Детальное изучение иммунного гомеостаза сердечно-сосудистой системы необходимо для поиска и обоснования специфических мишеней для иммунотропной терапии СН. Ряд клинических исследований и мета-анализов посвящены эффектам противовоспалительной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Один из наиболее известных иммуноотропных препаратов – колхицин, ингибирующий процессы хемотаксиса нейтрофилов, демонстрирует благоприятное влияние на клиническое течение и прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), что доказывает важнейшую роль нейтрофилов в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки [4]. Кроме того, данный препарат доказал свою эффективность в лечении перикардитов, включая постперикардиотомный синдром [5]. Другие иммуноотропные препараты, механизм действия которых является более селективным, такие как антитела к фактору некроза опухоли (TNF), интерлейкинам (IL), рецепторам цитокинов, вопреки ожиданиям не демонстрируют отчетливого благоприятного влияния на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Напротив, согласно обзору литературы и мета-анализу, посвященному изучению неблагоприятных эффектов биопрепаратов, лечение больных таргетными иммуноотропными препаратами (независимо от основной патологии, по поводу которой они назначались) сопровождалось развитием неблагоприятных событий у 770 пациентов из 1000. К числу регистрируемых неблагоприятных эффектов, наряду с реактивацией туберку-

леза, инфекционными осложнениями, лимфопролиферативными заболеваниями, было отнесено и развитие застойной СН [6]. Вместе с тем в рандомизированном исследовании CANTOS было продемонстрировано благоприятное влияние канакиумаба (антитела к интерлейкину 1 β) на риск повторных ишемических событий у пациентов с перенесенным ИМ и высокими уровнями С-реактивного белка [7]. Тогда как в исследовании АТАСН препарат инфликсимаб, представляющий собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, не продемонстрировал благоприятного эффекта в отношении больных ХСН, применение его высоких доз сопровождалось негативным влиянием на клиническое течение СН [8] (табл. 1). Таким образом, необходимо четкое понимание роли того или иного иммунного процесса в патогенезе сердечно-сосудистой патологии для оценки и обоснования возможных перспектив применения специфической иммуотропной терапии при ХСН.

Настоящий тематический обзор преследует своей целью осветить основные паттерны иммунологических процессов в патогенезе ХСН на основании анализа и осмысления имеющейся отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы

Этап работы с литературой включал в себя поиск современных оригинальных исследований, описывающих вклад иммунных процессов в патогенез различных фенотипов ХСН, в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, РИНЦ. Глубина поиска составила 15 лет, однако предпочтение отдавалось современным источникам. Поиск литературы производился по ключевым словам: воспаление, иммунная система, интерлейкины, хемокины, цитокины, молекулы клеточной адгезии, нейтрофилы, макрофаги/моноциты при СН.

Результаты

Иммунная система имеет важнейшее значение в поддержании гомеостаза организма [9]. Существуют убедительные доказательства ее участия в патогенезе кардиоваскулярной патологии, включая заключительный этап сердечно-сосудистого континуума – СН [10, 11]. Разнообразие этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования ХСН, вовлечение в патологический процесс большинства органов и систем организма обуславливают объективные сложности в понимании тонких процессов утраты нормальной структуры и функции сердца. Воспалительная теория ХСН берет свое начало в конце прошлого столетия, когда была продемонстрирована важная роль цитокинов, таких как TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и др. в патогенезе СН [12].

Современная концепция иммунологии сердечно-сосудистого гомеостаза базируется на так называемой «Гипотезе опасности» («Danger Hypothesis»), предложенной Р. Matzinger в 1994 году [13]. Согласно данной теории суще-

ствуют сигналы опасности, которые позже были названы молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMPs – damage-associated molecular patterns) [14], которые инициируют иммунный ответ в отсутствие экзогенного инфекционного патогена [15]. Вместе с тем механизм повреждения кардиомиоцитов, а также фенотип СН во многом определяются основной патологией, являющейся причиной формирования ХСН. Классическим фенотипом ХСН считается СН с нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, выражающимся в снижении фракции выброса (ФВ) менее 40% – СНнФВ. Среди основных причин СНнФВ на первом месте фигурирует ИБС. Так, согласно результатам исследования PARADIGM-HF (n=8 399), на долю ишемического повреждения миокарда приходится до 60% случаев СНнФВ. В числе неишемических причин развития СНнФВ доминируют случаи дилатационной кардиомиопатии [16].

Согласно данным, полученным в рамках фрагмента исследования ЭПОХА–О–ХСН II, выполненного в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2016 году, в структуре причин ХСН со сниженной ФВ ЛЖ преобладала ИБС – у 67,3% больных, у половины из которых регистрировался перенесенный острый ИМ (в 36,5% случаев) [17]. Среди причин ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) высока доля хронических сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, хронические заболевания почек [18]. Таким образом, приблизительно в 95% случаев этиология ХСН является неинфекционной, а иммунные реакции, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, характеризуются асептическим воспалением. Иммунные механизмы разрешения острого ишемического повреждения в патогенезе СНнФВ активно изучаются и достаточно подробно описаны в литературе, тогда как в отношении СНсФВ отсутствует четкая позиция, определяющая характер причинно-следственных связей между процессами, обусловленными системным провоспалительным состоянием организма с вовлечением эндотелия микрососудов, с одной стороны, и DAMPs – опосредованными иммунными реакциями с первичной гибелью кардиомиоцитов, с другой [19, 20]. Вместе с тем существуют литературные данные о том, что хроническая перегрузка сердца давлением или объемом, приводящая к механическому «скальзыванию» кардиомиоцитов относительно друг друга с перерастяжением клеточных мембран, также приводит к высвобождению DAMPs в межклеточное пространство, усилению процессов пролиферации резидуальных макрофагов и наращиванию их провоспалительного потенциала [21]. Исходя из вышесказанного в настоящей работе будут отражены, преимущественно, DAMPs – опосредованные иммунные реакции в патогенезе ХСН, развивающиеся в результате ишемического повреждения клеточных структур, как наиболее изученные на сегодняшний день. Тогда как анализ осо-

Таблица 1. Характеристика клинических исследований отдельных иммулотропных препаратов при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца

Название исследования	Дизайн	Год	Исследуемый препарат	Основная нозология	Число больных	Медиана наблюдения	Основной вывод	Источник
Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2019	Колхицин	Перенесенный ИМ	4745	22,6 месяца	Колхицин снижал частоту регистрации первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, остановка сердца, инфаркт миокарда, инсульт или срочная госпитализация по поводу стенокардии с необходимостью реваскуляризации) (ОР 0,77; 95% ДИ от 0,61 до 0,96; p=0,02)	Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381 (26): 2497–505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2014	Колхицин	ХСН	267	6 месяцев	Колхицин не оказывал влияния на общую частоту смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (p=0,839)	Devereux S, Giannopoulos G, Panagopoulou V et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. JACC Heart Fail. 2014;2 (2):131–7. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.006.
LoDoCo	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2013	Колхицин	Стабильная ИБС	532	36 месяцев	Колхицин снижал частоту регистрации первичной конечной точки (острый коронарный синдром, остановка сердца, некардиоэмболический ишемический инсульт) (ОР: 0,33; 95% ДИ 0,18 до 0,59; p<0,001)	Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2013;61 (4):404–10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027.
Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview	Мета-анализ 160 рандомизированных исследований	2011	Этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб, анакинра, тоцилизумаб, абатацепт, ритуксимаб	Любые показания к назначению препаратов, кроме ВИЧ	48 676	6–13 месяцев	Назначение препаратов было ассоциировано со значительно более высокими показателями общих нежелательных явлений (неблагоприятные исходы, отказ от лечения из-за нежелательных явлений, серьезные инфекции, реактивация туберкулеза, лимфома и застойная сердечная недостаточность)	Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011 (2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
CANTOS	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2020	Канакинумаб	Перенесенный ИМ	10 066	3,7 лет	Канакинумаб снижал частоту общих серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (ОР 0,80 (95% ДИ 0,69 до 0,93) – для дозы 50 мг; ОР 0,79 (95% ДИ 0,68 до 0,92) – для дозы 150 мг; ОР 0,78 (95% ДИ 0,67 до 0,91) – для дозы 300 мг)	Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. J Am Coll Cardiol. 2020;76 (14):1660–70. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.011.
ATTACH	Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	2003	Инфликсимаб	ХСН ФК III–IV (ФВ $\leq$ 35%)	150	28 недель	Назначение инфликсимаба не улучшило клинического состояния больных ХСН, а высокие дозы (10 мг/кг) отрицательно повлияли на клиническое состояние пациентов	Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-control-led, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003;107 (25):3133–40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2

ИМ – инфаркт миокарда, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс.

бенностей системного провоспалительного состояния с вовлечением эндотелия сосудов и аутовоспалительный генез атеросклероза, которые имеют преимущественное значение на ранних стадиях развития сердечно-сосудистого континуума, выходят за рамки обзора.

Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением в инициации воспаления при ХСН

Таким образом, острое или хроническое повреждение клеток ассоциировано с выходом в межклеточное пространство продуктов клеточной деградации, которые представляют собой DAMPs. На сегодняшний день установлено, что DAMPs действуют на иммунные клетки опосредованно через рецепторы и молекулы распознавания образов (pattern recognition receptors (PRR) и pattern recognition molecules (PRM)), аналогичные и для патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), являющихся продуктами инфекционной инвазии [22]. Классические рецепторы распознавания образов включают в первую очередь наиболее изученные Toll-подобные рецепторы (TLR), активация которых приводит к запуску врожденного клеточного иммунного ответа, а также и множественные другие рецепторы, такие как NOD-подобные рецепторы (NLR), рецепторы, подобные гену I (RIG-I), индуцируемые ретиноевой кислотой (RLR), C-типа лектиновые рецепторы (CLR) и др. [23]. Кроме того, DAMPs могут быть обнаружены и другими типами рецепторов, находящихся на клеточной мембране иммунокомпетентных клеток, так называемыми не-PRR DAMP рецепторами [24–28].

Лиганд-рецепторное взаимодействие молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, и специфических паттерн-распознающих рецепторов приводит к активации экспрессии провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и хемотаксиса. Одним из основных цитокиновых эффекторов воспаления в организме человека на данном этапе патогенеза ХСН является TNF, который непосредственно может приводить к дисфункции сердечной мышцы за счет прямого негативного воздействия на кальцийзависимые процессы в кардиомиоцитах [29], инактивации оксида азота в эндотелии сосудов, индукции процессов клеточного апоптоза [30, 31]. Вместе с тем высвобождение провоспалительных цитокинов обуславливает активацию резидуальных тканевых макрофагов и приводит к рекрутированию в сердце разных популяций циркулирующих иммунных клеток под влиянием специфических молекул – хемокинов (рис. 1).

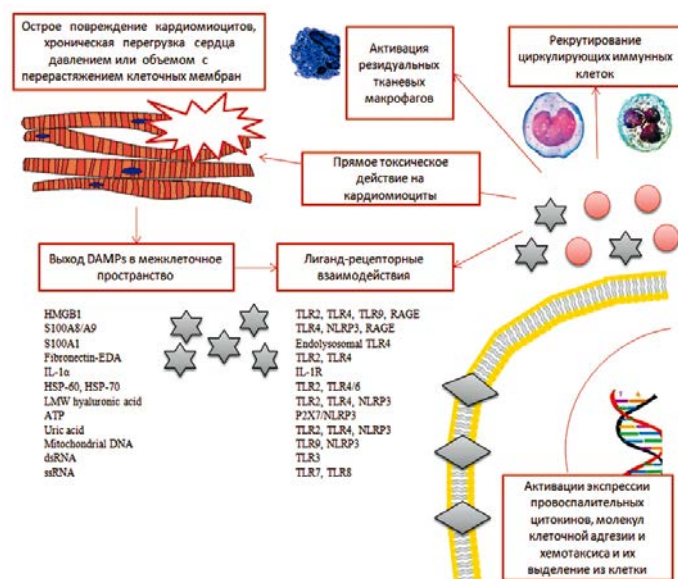
Хемотаксис и адгезия иммунных клеток

Хемокины представляют собой хемотаксические цитокины, играющие важнейшую роль в миграции лейкоцитов. Выделяют четыре подсемейства хемокинов (CC, CXC, CX3C и XC) в зависимости от количества аминокислот меж-

ду их первыми двумя высококонсервативными остатками цистеина, каждое из которых способствует рекрутированию определенной популяции лейкоцитов [32]. В исследовании Damâs J.K. с соавт. было продемонстрировано повышение уровней циркулирующих CXC-хемокинов при ХСН с явлениями застоя, при этом концентрация IL-8 и хемокина CXCL1 напрямую ассоциировалась с клиническими и гемодинамическими критериями тяжести течения ХСН [33].

Последующие процессы инфильтрации лейкоцитами ткани сердца опосредуются молекулами клеточной адгезии, обеспечивающими миграцию иммунных клеток из просвета сосудов в межклеточное пространство. В настоящее время адгезионные молекулы делят на три большие группы: 1 – суперсемейство иммуноглобулинов (молекулы межклеточной адгезии (ICAM), тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии (PECAM), сосудистая молекула адгезии (VCAM), молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II классов), 2 – интегрины (β_1 , β_2 , β_3 – подсемейства), 3 – селектины (эндотелиальная лейкоцитарная молекула адгезии (Е-селектин), гранулярный мембранный белок (Р-селектин), лейкоцитарная молекула адгезии (L – селектин)), каждая из которых обеспечивает определенный этап каскада реакций экстравазации иммунных клеток в сердце [34–37]. Согласно экспериментальным данным повышенная экспрессия молекул клеточной адгезии характерна для пациентов с ХСН различной этиологии. Так, в исследовании В. Devaux с соавт. [36] при сравнении образцов тканей сердца, полученных при трансплантации от пациентов с миокардитом, хронической ИБС или дилатационной кардиомиопатией с миокардом здоровых сердец, было установлено, что молекула PECAM-1 присутствовала во всех эндотелиальных клетках, тогда как ICAM-1 – только в 80% всех капилляров в образцах ткани пациентов с СН. Отношение ICAM-1/PECAM-1 было значительно увеличено в миокарде при ХСН независимо от ее этиологии по сравнению со здоровым миокардом. В модели СН, вызванной перегрузкой давлением, у мышей с дефицитом ICAM-1 наблюдалось снижение привлечения моноцитов и отсутствие явных признаков сердечного фиброза при минимальной желудочковой дисфункции [38]. Кроме того, установлено, что дефицит ICAM-1 в макрофагах способствовал эффероцитозу апоптотических клеток при ХСН [39], при этом повышенный эффероцитоз, вызванный ICAM-1-дефицитными макрофагами, привел к увеличению экспрессии IL-10, который, как было показано, обладает протективными свойствами, ослабляя гипертрофическое ремоделирование сердца, вызванное перегрузкой давлением [40, 41]. Таким образом, процессы хемотаксиса и адгезии иммунных клеток в сердце являются одними из важнейших в патогенезе ХСН, а целевое влияние на их отдельные звенья обуславливает возможность изменения выраженности иммуноопосредованных реакций и фенотипа формирующей СН.

Рисунок 1. Схема инициации DAMPs-опосредованных иммунных реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности



Взаимодействия иммунных клеток в патогенезе ХСН

Нейтрофилы

При остром повреждении миокарда основными эффекторными клетками воспаления в патогенезе СН являются нейтрофилы [42, 43]. Активация нейтрофилов праймируется цитокинами (гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), TNF и IL-8, липополисахаридами и другими агентами. Под воздействием различных стимулов нейтрофильные гранулоциты секретируют широкий спектр провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, иммунорегуляторных колониестимулирующих, ангиогенных и фиброгенных факторов, членов суперсемейства TNF, хемокинов, регуляторных белков и других молекул [42] (табл. 2).

После осуществления фагоцитоза разрушенных клеточных остатков происходит последующая закономерная гибель нейтрофилов, которая включает в себя процессы с лизисом клеточной мембраны, такие как некроптоз, пироптоз,

нептоз и др. В рамках клеточной гибели нейтрофилов в патогенезе ХСН необходимо остановиться на процессе пироптоза, который индуцируется специфической протеазой – каспазой-1 или другими каспазами. В результате пироптоза происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF, интерферон α (INF α), INF β , IL-6, IL-8, IL-12 и, прежде всего, IL-1 β и IL-18 [44]. Под воздействием каспазы-1 происходит образование пор в мембране нейтрофильного гранулоцита, затем белок GSDMD-N встраивается в мембрану клетки, что провоцирует осмотическое набухание и лизис нейтрофила. Происходит фрагментация ДНК активированными эндонуклеазами. Цитокины, высвободившиеся из погибшей клетки, активируют макрофаги, Т-клетки, NK – клетки. Таким образом, погибающий нейтрофил становится фактором мобилизации и привлечения новых лейкоцитов, задействованных в продолжении и усилении иммунного ответа. В свою очередь, активация мощной провоспалительной протеазы – каспазы-1 осуществляется посредством специфического внутриклеточного белкового комплекса – инфламасомы. Формирование инфламасомы приводит к последующему протеолитическому превращению мощных провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 из их предшественников [45, 46]. Активация инфламасомы считается ключевым процессом в индукции аутовоспаления, характеризующегося хроническим рецидивирующим течением. На сегодняшний день к числу инфламасомопатий относят такие коморбидные для ХСН заболевания, как сахарный диабет 2 типа и атеросклероз [47]. Гибель нейтрофилов в ткани миокарда приводит к нерегулируемому выделению токсичных гранулярных белков и провоспалительных медиаторов, включая большое количество DAMPs, которые усугубляют выраженность провоспалительных реакций [48, 49].

Таким образом, до недавнего времени вклад нейтрофилов в процессы ремоделирования сердца в патогенезе ХСН рассматривался исключительно как негативный. Ряд исследований продемонстрировали, что повышенное количество нейтрофилов было связано с большей частотой развития ХСН в постинфарктном периоде и неблагоприятным прогнозом

Таблица 2. Цитокинпродуцирующая функция нейтрофильных гранулоцитов (адаптировано из [42])

Группа	Название
Провоспалительные цитокины	IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-9, IL-17A, IL-17F, IL-16, IL-18, MIF
Противовоспалительные цитокины	IL-1RA, IL-4, IL-10, TGF β 1, TGF β 2
Иммунорегуляторные цитокины	IFN α , IFN γ , IL-12, IL-23
СХС – хемокины	CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11
СС – хемокины	CCL2, CCL3, CCL4, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL22
Колониестимулирующие факторы	G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-3, CSF
Ангиогенные и фиброгенные факторы	HB-EGF, HGF, FGF2, TGF α , VEGF, прокинетицин 2
Члены суперсемейства TNF	APRIL, BAFF, CD30L, CD95L, LIGHT, LT β , RANKL, TNF, TRALL
Другие регулирующие цитокины и молекулы	амфирегулин, BDNF, мидкин, NGF, NT4, онкостатин М, PBEF



- 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 (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevenzione, проведенные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (12-26) $p=0.0226$ 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% (15-32) $p=0.0082$. 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, сев. 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 (гиперлипидемией 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 приведен 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 НВБП), 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 НВБП). 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 тромбосана 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 (гиперлипидемией 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 ИМГП от 29.08.2019.

1. Willson Trang 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, Omacor (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.

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

пациентов [50, 51]. Кроме того, повышенное количество лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST было связано с большим размером зоны инфаркта и с увеличением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 180 дней после первичного чрескожного коронарного вмешательства [52]. При этом блокирование селектин-зависимой адгезии нейтрофилов, связанной преимущественно с L-селектином (CD62L), E-селектином (CD62E) и P-селектином (CD62P), приводило к эффективному снижению притока нейтрофилов и уменьшению размера ИМ в экспериментальных животных моделях [53, 54].

Однако M. Norstman с соавт. в экспериментальном исследовании на животных представили доказательства того, что нейтрофилы могут способствовать улучшению заживления сердца после острого ИМ, воздействуя на поляризацию макрофагов в направлении «репаративного» фенотипа через высвобождение липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Истощение нейтрофилов у мышей ухудшало работу сердца и способствовало развитию СН: после длительной ишемии не было обнаружено различий в размерах ИМ у контрольных мышей и у мышей с истощенными нейтрофилами через 24 часа после повреждения, однако через 7–14 дней нейтропения привела к дезадаптивному ремоделированию и значительному ухудшению работы сердца. Популяция мышей с истощенными нейтрофилами характеризовалась большими систолическими размерами ЛЖ, значительным уменьшением ФВ и выраженной гипокинезией его стенок. В дополнение, у мышей с нейтропенией был выявлен повышенный уровень цитокинов и хемокинов, связанных с СН (TNF, CXCL1, IL-6, IL-33), по сравнению с популяцией животных с нормальным содержанием нейтрофилов [55–57].

Согласно данным микроскопии при гистологическом анализе миокарда мышей с ИМ, научная группа M. Norckmans обнаружила накопление апоптотических клеток в группе животных, получавших антитела к нейтрофилам [57]. Таким образом, роль нейтрофилов в патогенезе ХСН на сегодняшний день до конца не изучена, требуется проведение дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

Моноциты/макрофаги

Неблагоприятное ремоделирование сердца в отсутствие нейтрофилов может быть следствием нарушения стадии разрешения воспаления из-за недостаточного рекрутирования моноцитов в очаг поражения или снижения активации репаративных макрофагов [58]. Сложные механизмы взаимодействия между нейтрофилами и макрофагами при воспалении являются объектом пристального внимания ученых. Активированные нейтрофилы в очаге воспаления продуцируют активные формы кислорода, провоспалительные цитокины и другие молекулы, которые, с одной стороны, усугубля-

ют повреждение тканей, а с другой – способствуют привлечению моноцитов в очаг воспаления. Выделение нейтрофилами микровезикул, а также формирование апоптотических телец нейтрофилов, содержащих в том числе аннексин-1 и фосфатидилсерин, приводит к ингибированию провоспалительной активации макрофагов, усилению процессов эффероцитоза, способствует высвобождению трансформирующего фактора роста TGF- β и противовоспалительной трансформации макрофагов [59, 60]. Кроме того, по данным Braza M. S. с соавт., при истощении колониестимулирующего фактора-1 в нейтрофилах наблюдается нарушение поляризации макрофагов в противовоспалительный фенотип [61].

Процесс эффероцитоза играет ключевое значение в инициации разрешения воспалительного процесса. В экспериментальных работах было показано, что нарушение фагоцитоза может быть обусловлено, в том числе, нарушением специфического рецепторного аппарата макрофагов. Так, одним из основных рецепторов, задействованных в процессах эффероцитоза, является MerTK – протоонкогенная тирозинпротеинкиназа семейства TAM. Было продемонстрировано, что линия мышей, дефицитных по MerTK, характеризовалась нарушением процессов фагоцитоза макрофагами [62]. Вместе с тем в результате эффероцитоза происходит стимулирование роста и пролиферации клеток, которое также опосредовано MerTK. Известно, что MerTK – опосредованный эффероцитоз способствует продукции TGF- β , стимулирующего пролиферацию клеток [63]. Основываясь на этих данных, Nishi C. с соавт. продемонстрировали, что различные домены MerTK ответственны за два полярных процесса – поглощение погибших клеток и рост и пролиферацию новых [64]. При этом эффероцитоз приводит к выработке медиаторов, таких как фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые способствуют регенерации тканей, неоангиогенезу и оказывают выраженный противовоспалительный эффект [65, 66]. Кроме того, высвобождаемые нейтрофилами молекулы NGAL усиливают процессы эффероцитоза и пролиферации за счет увеличения экспрессии MerTK – рецептора на макрофагах [57].

Помимо эффероцитоза погибших нейтрофилов, межклеточные взаимодействия обуславливают процессы обратной миграции нейтрофилов при асептическом воспалении [67]. Было показано, что простагландин E2, высвобождаемый макрофагами, способствует индукции миграционного поведения нейтрофилов из очага воспаления в системный кровоток [68]. Процессы обратной миграции нейтрофилов при ХСН требуют дополнительных исследований [69].

Таким образом, воспалительная концепция ХСН на сегодняшний день предусматривает трансформацию (поляризацию) провоспалительных макрофагов 1 типа в противовоспалительные или альтернативно активируемые макрофаги, экспрессирующие на своей поверхности такие

маркеры, как макрофагальный маннозный рецептор С тип 1 или CD206, скавенджер рецепторы – CD163 и стабиллин 1 [70–72]. Нарушения этого процесса способствуют усилению воспаления, увеличению объема повреждения, развитию и прогрессированию ХСН.

Каноническая модель трансформации провоспалительных макрофагов в противовоспалительные подтверждена многими экспериментальными и клиническими исследованиями. Однако в последние годы были опубликованы работы, в которых регистрировались отличные от классических представлений процессы функционирования макрофагов в патогенезе ХСН [73]. Так, в исследовании Sager H. B. с соавт. было показано, что резидуальные сердечные макрофаги и рекрутированные макрофаги после ишемического повреждения в процессе развития СН у лабораторных животных экспрессируют разный профиль цитокинов, причем отличный от классической парадигмы поляризации M1/M2 макрофагов. Так, макрофаги, трансформированные из моноцитов крови, выделенные из поврежденного миокарда, экспрессировали преимущественно IL-1 β и VEGFA, в то время как тканевые резидуальные макрофаги имели более высокую экспрессию TNF, TGF- β 1 и рецептора маннозы-1 (Mrc-1). Таким образом, установленный цитокиновый профиль макрофагов в данной работе противоречил канонической картине поляризации макрофагов M1/M2, так как местные тканевые макрофаги экспрессировали одновременно провоспалительные факторы, характерные для M1 (TNF), и противовоспалительные, характерные для M2 (TGF β 1 и Mrc-1), причем в больших количествах, чем макрофаги, происходящие из моноцитов [21].

Анализ субпопуляций макрофагов при СН, а также после перенесенного ИМ демонстрирует изменение их соотношения по сравнению со здоровыми людьми. Так, в исследовании Anja M. van der Laan с соавт. по результатам иммуногистохимического и иммунофлюоресцентного анализа миокарда 28 пациентов, умерших после острого ИМ, установлено, что субпопуляции клеток CD14 + (моноцитов) были локализованы в разных областях инфаркта на различных этапах его заживления. В воспалительной фазе после ИМ моноциты в зоне инфаркта на 85% были представлены CD14 + CD16 – (классическими) клетками. Напротив, в последующей фазе пролиферации в ядре инфаркта наблюдалось массивное накопление CD14 + клеток, содержащих сопоставимые доли как CD14 + CD16 – [60% (31–67%)], так и CD14 + CD16 + клеток [40% (33–69%)] [74]. Таким образом, в представленном исследовании была продемонстрирована динамика соотношения субпопуляций макрофагов в очаге воспаления после острого ишемического повреждения сердца, отражающая процессы репарации миокарда. Кроме этого, учеными зарегистрированы изменения фенотипа макрофагов в процессе развития/раз-

решения острой декомпенсации СН. В исследовании Goonewardena S. N. с соавт. определяли профиль моноцитов с использованием проточной цитометрии для экспрессии CD14 и CD16 на клеточной поверхности у больных ХСН и здоровых добровольцев: CD14 ++ CD16- (классический), CD14 ++ CD16 + (промежуточный) и CD14 + CD16 ++ (неклассический) типы. У пациентов с острой декомпенсацией СН доля моноцитов CD14 ++ CD16- была ниже (68% против 85%; $p < 0,001$), а моноцитов CD14 ++ CD16 + (15% против 8%; $p = 0,002$) и CD14 + CD16 ++ (17% против 7%, $p = 0,07$) выше, чем в группе сравнения. Кроме того, после эффективного лечения доля моноцитов CD14 ++ CD16- увеличилась (с 68 до 79%, $p = 0,04$), а моноцитов CD14 + CD16 ++ снизилась (с 17 до 7%, $p = 0,049$) к моменту выписки из стационара [75]. Исследования субпопуляций моноцитов при ХСН также демонстрируют отличия их распределения по сравнению со здоровыми людьми, однако при стабильном течении ХСН регистрируется уменьшение доли моноцитов неклассического типа, в отличие от больных с декомпенсацией СН [76]. Таким образом установлено наличие динамических изменений в соотношении популяций моноцитов/макрофагов [77] при развитии СН, однако их роль на сегодняшний день до конца не определена и требует дальнейшего изучения. Перспективным направлением в данной области может быть проведение полномасштабного исследования субпопуляций сердечных макрофагов в норме и при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы.

В последние годы продемонстрировано участие практически всех популяций иммунных клеток в процессах асептического воспаления при ХСН, включая макрофаги, В-клетки, Т-клетки, дендритные клетки, естественные киллерные клетки, нейтрофилы и тучные клетки, которые присутствуют как в здоровом, так и в больном сердце по данным РНК-секвенирования иммунного инфильтрата в миокарде [78, 79].

Вместе с тем необходимо учитывать тот факт, что несмотря на высокий научный интерес к вопросам функционирования иммунной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях, процессы иммунопатогенеза ХСН на сегодняшний день изучены преимущественно в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных. При этом накопленные литературные данные свидетельствуют о значительной разнородности иммунологических реакций даже среди родственных видов животных [80]. Этим обусловлены определенные сомнения возможности полной интерполяции данных, полученных на экспериментальных моделях, на процессы иммунопатогенеза ХСН у человека. Исходя из вышесказанного, направления будущих исследований в этой области должны быть сконцентрированы на механизмах поддержания у пациентов иммунного гомеостаза сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Таким образом, развитие и прогрессирование ХСН сопряжено с множеством разнонаправленных иммунных процессов. Необходимо еще раз отметить, что реакции иммунной системы в норме являются компенсаторными, в связи с чем провоспалительное действие иммунных клеток в первой стадии поражения кардиомиоцитов является необходимым, как и их противовоспалительное действие, тогда как развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда с исходом в ХСН обусловлено нарушением баланса провоспалительных и противовоспалительных иммунных реакций. Именно разнонаправленность действия основных молекулярно-клеточных эффекторов воспаления может быть главной причиной отсутствия ожидаемого терапевтического эффек-

та от применения иммуностимулирующей терапии у больных ХСН. Понимание истинных механизмов поддержания и нарушения иммунного гомеостаза сердечно-сосудистой системы обеспечит теоретическое обоснование инновационных подходов к лечению ХСН с акцентом на таргетные противовоспалительные препараты.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-115-50306.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58 (6S): 8–158. [Russian: Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова 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
2. Cahill TJ, Kharbanda RK. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(5):407–15. DOI: 10.4330/wjc.v9.i5.407
3. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel J-P. Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials. *Circulation*. 1998;98(12):1184–91. DOI: 10.1161/01.CIR.98.12.1184
4. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
5. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):96. DOI: 10.1186/s12872-015-0068-3
6. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;2011(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
7. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1660–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
8. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- α , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–40. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
9. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(12):733–44. DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8
10. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology. Sattler S, Kennedy-Lydon T, editors -Cham: Springer International Publishing AG;2017. - 283 p. ISBN 978-3-319-57611-4
11. Nathan C, Ding A. Nonresolving Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–82. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029
12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Khlapov A.P. Pathogenesis of chronic heart failure: change of dominating paradigm. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2007;6(4):71–9. [Russian: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П.. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. Бюллетень сибирской медицины. 2007;6(4):71-9]
13. Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*. 1994;12(1):991–1045. DOI: 10.1146/annurev.12.040194.005015
14. Land W. Allograft injury mediated by reactive oxygen species: from conserved proteins of *Drosophila* to acute and chronic rejection of human transplants. Part III: interaction of (oxidative) stress-induced heat shock proteins with toll-like receptor-bearing cells of innate immunity and its consequences for the development of acute and chronic allograft rejection. *Transplantation Reviews*. 2003;17(2):67–86. DOI: 10.1016/S0955-470X(02)00009-5
15. Castillo EC, Vázquez-Garza E, Yee-Trejo D, García-Rivas G, Torre-Amione G. What Is the Role of the Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure? *Current Cardiology Reports*. 2020;22(11):139. DOI: 10.1007/s11886-020-01382-2
16. Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, Rizkala AR et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFREF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(6):457–65. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.02.015
17. Kuzmichkina M.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Ryabov V.V., Teplyakov A.T. Chronic heart failure with an intermediate ejection fraction of the left ventricle in patients hospitalized in the cardiology hospital. *Clinical Medicine*. 2018;96(8):724–8. [Russian: Кузьмичкина М.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Рябов В.В., Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка у больных в кардиологическом стационаре. Клиническая медицина. 2018;96(8):724-8]. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-8-724-728
18. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*. 2019;124(11):1598–617. DOI: 10.1161/CIRCRESA.119.313572
19. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251–65. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9

20. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
21. Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, Moreira MB, Heidt T, Courties G et al. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure. *Circulation Research*. 2016;119(7):853–64. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309001
22. Herwald H, Egesten A. On PAMPs and DAMPs. *Journal of Innate Immunity*. 2016;8(5):427–8. DOI: 10.1159/000448437
23. Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(1):35–50. DOI: 10.1038/nri.2015.8
24. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(2):95–112. DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7
25. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annual Review of Medicine*. 2018;69(1):349–64. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215
26. Ford JW, McVicar DW. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Current Opinion in Immunology*. 2009;21(1):38–46. DOI: 10.1016/j.coi.2009.01.009
27. Heng BC, Aubel D, Fussenegger M. G Protein-Coupled Receptors Revisited: Therapeutic Applications Inspired by Synthetic Biology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014;54(1):227–49. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135921
28. Weiß E, Kretschmer D. Formyl-Peptide Receptors in Infection, Inflammation, and Cancer. *Trends in Immunology*. 2018;39(10):815–29. DOI: 10.1016/j.it.2018.08.005
29. Zuo S, Li L, Ruan Y, Jiang L, Li X, Li S et al. Acute administration of tumour necrosis factor- α induces spontaneous calcium release via the reactive oxygen species pathway in atrial myocytes. *EP Europace*. 2018;20(8):1367–74. DOI: 10.1093/europace/eux271
30. Cicha I, Urschel K. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015;7:9–25. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894
31. Sack MN. Tumor necrosis factor- α in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor- α therapy in heart disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002;94(1–2):123–35. DOI: 10.1016/S0163-7258(02)00176-6
32. Li R, Frangogiannis NG. Chemokines in cardiac fibrosis. *Current Opinion in Physiology*. 2021;19:80–91. DOI: 10.1016/j.cophys.2020.10.004
33. Damås J, Gullestad L, Ueland T, Solum NO, Simonsen S, Frøland SS et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure — possible role of platelets and monocytes. *Cardiovascular Research*. 2000;45(2):428–36. DOI: 10.1016/S0008-6363(99)00262-X
34. Sattar HA. Fundamentals of pathology: medical course and Step 1 review. -US: Pathoma;2019. - 234 p. ISBN 978-0-9832246-3-1
35. Ye Z, Zhong L, Zhu S, Wang Y, Zheng J, Wang S et al. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway. *Cell Death & Disease*. 2019;10(7):507. DOI: 10.1038/s41419-019-1736-5
36. Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klovekorn WP, Schaper J. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1997;18(3):470–9. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015268
37. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJH, Pigott R, Woolf N, Katz D et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *The Journal of Pathology*. 1993;171(3):223–9. DOI: 10.1002/path.1711710311
38. Salvador AM, Nevers T, Velázquez F, Aronovitz M, Wang B, Abadía Molina A et al. Intercellular Adhesion Molecule 1 Regulates Left Ventricular Leukocyte Infiltration, Cardiac Remodeling, and Function in Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(3):e003126. DOI: 10.1161/JAHA.115.003126
39. Yang M, Liu J, Piao C, Shao J, Du J. ICAM-1 suppresses tumor metastasis by inhibiting macrophage M2 polarization through blockade of efferocytosis. *Cell Death & Disease*. 2015;6(6):e1780. DOI: 10.1038/cddis.2015.144
40. Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, Singh N, Gupta R, Lamberts E et al. Interleukin-10 Treatment Attenuates Pressure Overload-Induced Hypertrophic Remodeling and Improves Heart Function via Signal Transducers and Activators of Transcription 3-Dependent Inhibition of Nuclear Factor- κ B. *Circulation*. 2012;126(4):418–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112185
41. DeBerge M, Zhang S, Grinton K, Grigoryeva L, Hussein I, Vorovich E et al. Efferocytosis and Outside-In Signaling by Cardiac Phagocytes. Links to Repair, Cellular Programming, and Intercellular Crosstalk in Heart. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1428. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01428
42. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A. et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(3):219–30. [Russian: Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтадзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1. Инфекция и иммунитет. 2017;7(3):219–30]. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230
43. Klinke A, Nussbaum C, Kubala L, Friedrichs K, Rudolph TK, Rudolph V et al. Myeloperoxidase attracts neutrophils by physical forces. *Blood*. 2011;117(4):1350–8. DOI: 10.1182/blood-2010-05-284513
44. Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. Modern ideas about cell death. *Genes and Cells*. 2018;8(1):6–19. [Russian: Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены & Клетки. 2018;8(1):6–19]. DOI: 10.23868/201805001
45. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Molecular Cell*. 2002;10(2):417–26. DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3
46. Yin Y, Yan Y, Jiang X, Mai J, Chen NC, Wang H et al. Inflammasomes are Differentially Expressed in Cardiovascular and other Tissues. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2009;22(2):311–22. DOI: 10.1177/039463200902200208
47. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Auto-inflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20(7):40. DOI: 10.1007/s11926-018-0750-4
48. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. How Neutrophils Meet Their End. *Trends in Immunology*. 2020;41(6):531–44. DOI: 10.1016/j.it.2020.03.008
49. Potapnev M.P., Gushchyna L.M., Moroz L.A. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunology*. 2019;40(5):84–96. [Russian: Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. Иммунология. 2019;40(5):84–96]. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-15009
50. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia Predicts Death and Heart Failure After Myocardial Infarction: A Community-Based Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(6):656–62. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831024
51. Zhang S, Wan Z, Zhang Y, Fan Y, Gu W, Li F et al. Neutrophil count improves the GRACE risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):723–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.035
52. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F et al. Association of Leukocyte and Neutrophil Counts With Infarct Size, Left Ventricular Function and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(3):333–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.085

53. Carbone F, Bonaventura A, Montecucco F. Neutrophil-Related Oxidants Drive Heart and Brain Remodeling After Ischemia/Reperfusion Injury. *Frontiers in Physiology*. 2020;10:1587. DOI: 10.3389/fphys.2019.01587
54. Gavrisheva N.A., Alekseeva G.V., Boyko A.I., Panov A.V. Multiple role of leucocytes in coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):86–92. [Russian: Гавришева Н.А., Алексеева Г.В., Бойко А.И. Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):86–92]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-86-92
55. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(10):827–40. DOI: 10.1038/nrd2660
56. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055–9. DOI: 10.1161/01.CIR.103.16.2055
57. Horckmans M, Ring L, Duchene J, Santovito D, Schloss MJ, Drechsler M et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *European Heart Journal*. 2017;38(3):187–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw002
58. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Characteristics and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic lung diseases. *Medical Immunology*. 2017;19(6):657–72. [Russian: Никонина А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких. *Медицинская иммунология*. 2017;19(6):657–72]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672
59. Liu G, Wang J, Park Y-J, Tsuruta Y, Lorne EF, Zhao X et al. High Mobility Group Protein-1 Inhibits Phagocytosis of Apoptotic Neutrophils through Binding to Phosphatidylserine. *The Journal of Immunology*. 2008;181(6):4240–6. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.4240
60. Rhys HI, Dell'Accio F, Pitzalis C, Moore A, Norling LV, Perretti M. Neutrophil Microvesicles from Healthy Control and Rheumatoid Arthritis Patients Prevent the Inflammatory Activation of Macrophages. *EBioMedicine*. 2018;29:60–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.003
61. Braza MS, Conde P, Garcia M, Cortegano I, Brahmachary M, Pothula V et al. Neutrophil derived CSF1 induces macrophage polarization and promotes transplantation tolerance. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(5):1247–55. DOI: 10.1111/ajt.14645
62. Abdellatif M, Kroemer G. Co-ordinated mitochondrial degradation by autophagy and heterophagy in cardiac homeostasis. *Cardiovascular Research*. 2021;117(1):e1–3. DOI: 10.1093/cvr/cvaa345
63. Stanford JC, Young C, Hicks D, Owens P, Williams A, Vaught DB et al. Efferocytosis produces a prometastatic landscape during post-partum mammary gland involution. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(11):4737–52. DOI: 10.1172/JCI76375
64. Nishi C, Yanagihashi Y, Segawa K, Nagata S. MERTK tyrosine kinase receptor together with TIM4 phosphatidylserine receptor mediates distinct signal transduction pathways for efferocytosis and cell proliferation. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(18):7221–30. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006628
65. Rong S, Wang X, Wang Y, Wu H, Zhou X, Wang Z et al. Anti-inflammatory activities of hepatocyte growth factor in post-ischemic heart failure. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39(10):1613–21. DOI: 10.1038/aps.2018.14
66. Marneros AG. Effects of chronically increased VEGF-A on the aging heart. *The FASEB Journal*. 2018;32(3):1550–65. DOI: 10.1096/fj.201700761RR
67. Buckley CD, Ross EA, McGettrick HM, Osborne ChloeE, Haworth O, Schmutz C et al. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006;79(2):303–11. DOI: 10.1189/jlb.0905496
68. Loynes CA, Lee JA, Robertson AL, Steel MJG, Ellett F, Feng Y et al. PGE2 production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo. *Science Advances*. 2018;4(9):eaar8320. DOI: 10.1126/sciadv.aar8320
69. Bouchery T, Harris N. Neutrophil–macrophage cooperation and its impact on tissue repair. *Immunology & Cell Biology*. 2019;97(3):289–98. DOI: 10.1111/imcb.12241
70. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(11):723–37. DOI: 10.1038/nri3073
71. David C, Nance JB, Hubbard J, Hsu M, Binder D, Wilson EH. Stabilin-1 expression in tumor associated macrophages. *Brain Research*. 2012;1481:71–8. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.048
72. Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Shurupov V.S., Kzhyskowska Yu.G., Ryabov V.V. Myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016;31(2):100–3. [Russian: Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Шурупов В.С., Кжышкowska Ю.Г., Рябов В.В Стабилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2016;31(2):100–3]
73. Nahrendorf M, Swirski FK. Abandoning M1/M2 for a Network Model of Macrophage Function. *Circulation Research*. 2016;119(3):414–7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309194
74. Van der Laan AM, ter Horst EN, Delewi R, Begieneman MPV, Krijnen PAJ, Hirsch A et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *European Heart Journal*. 2014;35(6):376–85. DOI: 10.1093/eurheartj/eh331
75. Goonewardena SN, Stein AB, Tsuchida RE, Rattan R, Shah D, Hummel SL. Monocyte Subsets and Inflammatory Cytokines in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(5):358–65. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.014
76. Amir O, Spivak I, Lavi I, Rahat MA. Changes in the Monocytic Subsets CD14dimCD16+ and CD14++CD16– in Chronic Systolic Heart Failure Patients. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:616384. DOI: 10.1155/2012/616384
77. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010;116(16):e74–80. DOI: 10.1182/blood-2010-02-258558
78. Martini E, Kunderfranco P, Peano C, Carullo P, Cremonesi M, Schorn T et al. Single-Cell Sequencing of Mouse Heart Immune Infiltrate in Pressure Overload–Driven Heart Failure Reveals Extent of Immune Activation. *Circulation*. 2019;140(25):2089–107. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041694
79. Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, Stenmark K, Kharroo V. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:2164017. DOI: 10.1155/2019/2164017
80. Lavine KJ, Pinto AR, Epelman S, Kopecky BJ, Clemente-Casares X, Godwin J et al. The Macrophage in Cardiac Homeostasis and Disease: JACC Macrophage in CVD Series (Part 4). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2213–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2149



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,
Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.
**Фундаментальные и прикладные
аспекты мочегонной терапии**

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19

В Москве состоялось заседание Совета экспертов на котором обсуждался накопленный опыт применения антиагрегантов в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания*. Мероприятие прошло с участием ведущих экспертов медицинского сообщества по инициативе фармацевтической компании STADA.

Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) стала причиной самой масштабной пандемии XXI века. На 21.12.21 – 10 267 719 заболевших, 299 249 умерло.

Уже имеется достаточно данных о том, что даже после элиминации вируса из организма последствия перенесенной инфекции могут сохраняться у пациентов в течение недель и даже месяцев. В связи с масштабом эпидемии врачи будут видеть на приеме пациентов с постковидным синдромом все чаще.

COVID-19 характеризуется нарушениями в системе гемостаза, которые могут приводить к развитию артериальных и венозных тромбозов и повреждению не только дыхательной системы, но и практически всех органов и систем.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска их развития (сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст, ожирение и др.) тяжелее переносят COVID-19, имеют повышенный риск осложнений и смертельного исхода.

Хотя пандемия продолжается уже более 1,5 лет, современные рекомендации по лечению коронавирусной инфекции не дают врачам ответа на все возможные вопросы в отношении использования у пациентов с ССЗ одной из основных групп лекарственных препаратов – антиагрегантной терапии и в частности ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Компания STADA как один из лидеров российского фармацевтического рынка уделяет большое внимание помощи пациентам с коронавирусной инфекцией и ее последствиями**. По инициативе компании и при научной и организационной поддержке ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ и Российского общества профила-

ки неинфекционных заболеваний состоялось заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая АСК, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. В нем приняли участие эксперты различных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная медицина, гематология, клиническая фармакология, реанимация и интенсивная терапия), имеющие клинический опыт лечения пациентов с COVID-19:

- **Драпкина О. М., д.м.н.**, профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦТ ТПМ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава РФ,
- **Бурячковская Л. И., д.б.н., в.н.с.**, руководитель группы механизмов тромбообразования Института экспериментальной кардиологии им. А. Л. Мясникова НМИЦ кардиологии,
- **Вавилова Т. В., д.м.н.**, профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики НМИЦ им. В. А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава РФ,
- **Карпов Ю. А., д.м.н.**, профессор, руководитель отдела ангиологии НМИЦ кардиологии,
- **Ломакин Н. В., д.м.н.**, руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ЦКБ с поликлиникой управления делами Президента РФ, главный внештатный специалист-кардиолог управления делами Президента РФ,
- **Мартынов А. И., д.м.н.**, профессор, академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов,
- **Ройтман Е. В., д.б.н.**, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии,
- **Сычев Д. А., д.м.н.**, профессор, профессор РАН, член-корр. РАН, ректор РМАНПО.

* Мнение участников совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

** Входит в ТОП10 фармацевтических компаний в РФ по данным продаж за период январь-сентябрь 2021г согласно IQVIA databases. Retail, Public, DLO, RLO (excluding food supplements and diagnostic agents), TRD Prices.

По итогам заседания эксперты пришли к следующему выводу:

1. У пациентов с имеющимися ССЗ, определяющими показания к приему АСК, следует рассмотреть возможность продолжения приема препарата во время коронавирусной инфекции и после перенесенного заболевания. При этом необходимо мотивировать к приему АСК пациентов, которые перенесли инфекцию и по каким-то причинам не получают этот антиагрегант.
2. У пациентов с развившимся ССЗ во время коронавирусной инфекции следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сообществ (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020; «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы», 2020; «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», 2020). При этом следует выбирать антитромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска, а также межлекарственного взаимодействия. Необходимо рассматривать инфекционный процесс как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.
3. У стационарных пациентов использование АСК на фоне коронавирусной инфекции способствует сокращению сроков госпитализации и летальности. Может быть рассмотрен вопрос о добавлении АСК к стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска геморрагических осложнений при отсутствии противопоказаний.*** Для решения этого вопроса целесообразно использование специальных шкал (например, HAS-BLED).
4. У амбулаторных пациентов, не получающих по той или иной причине антикоагулянты, возможно назначение АСК в минимально возможной дозе

75 мг с целью снижения риска осложнений и неблагоприятных исходов***. Необходимо тщательно взвесить соотношение пользы терапии и возможного риска геморрагических осложнений.

5. У пациентов без ССЗ, перенесших коронавирусную инфекцию и не получающих АСК, следует рассмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска.*** Для расчета глобального сердечно-сосудистого риска в этом случае рекомендовано пользоваться альтернативными сердечно-сосудистыми шкалами, учитывающими протромботический и провоспалительный статус пациента (например, Reynolds Score <http://www.reynoldsriskscore.org/>).

Был обсужден вопрос совместного применения АСК и антикоагулянтов. С целью снижения риска кровотечений рекомендовано использование минимально возможной дозы АСК (75 мг) и применение ингибиторов протонной помпы.

Повреждение вирусом кишечника может привести к нарушению всасывания лекарственных препаратов. Эксперты сошлись во мнении, что по возможности следует отдавать предпочтение препаратам, всасывающимся преимущественно в желудке, например, АСК без кишечнорастворимой оболочки.

Основным результатом совета Экспертов стала резолюция, отражающая общий взгляд научного сообщества на возможность более широкого применения препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с коронавирусной инфекцией. Полный текст резолюции опубликован в журнале «Терапия».

Материал подготовлен при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA).

АДАПТИРОВАНО ИЗ МАТЕРИАЛОВ:

1. Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. Терапия. 2021; 9: 113–124. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.113-124>
2. Стопкоронавирус.рф – официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса

(COVID-19) <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/information/>, ссылка действительна на 22.12.21

3. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и соавт. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020;25 (11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165

*** Не является показанием для назначения лекарственных препаратов АСК в РФ.

Таймасова И. А., Яшков М. В., Дедух Е. В., Артюхина Е. А., Ревিশвили А. Ш.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского»

Минздрава России, Москва, Россия

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА

Представлен обзор литературы, отражающей исторические этапы развития топической диагностики желудочковых нарушений ритма, а также современное состояние проблемы и актуальность развития поверхностного неинвазивного электрофизиологического картирования сердца.

Ключевые слова Желудочковые нарушения ритма; внезапная сердечная смерть; желудочковая тахикардия; поверхностное неинвазивное электроанатомическое картирование; топическая диагностика

Для цитирования Taymasova I.A., Yashkov M.V., Dedukh E.V., Artyukhna E.A., Revishvili A.Sh. History of development of ventricular arrhythmias diagnostics. *Kardiologiya*. 2021;61(12):108–116. [Russian: Таймасова И.А., Яшков М.В., Дедух Е.В., Артюхина Е.А., Ревিশвили А.Ш. История развития топической диагностики желудочковых нарушений ритма. *Кардиология*. 2021;61(12):108–116]

Автор для переписки Таймасова Ирина Азатовна. E-mail: irina-tame@yandex.ru

Введение

Желудочковые нарушения ритма (ЖНР), особенно такие, как желудочковые тахикардии (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ), являются жизнеугрожающими аритмиями, которые могут приводить к внезапной сердечной смерти (ВСС). Доля ЖТ в структуре смертности в США составляет 5,6%, что соответствует 400 тыс. смертей ежегодно. В экономически развитых странах частота ВСС составляет 1–2 случая на 1000 населения в год, что соответствует 13–15% (по некоторым данным, до 25%) всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. ВСС бывает первым и нередко единственным проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Так, риск ВСС у пациентов с ИБС и эпизодами неустойчивой ЖТ в анамнезе может достигать 32% при 5-летнем периоде наблюдения [3].

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) используются в качестве профилактики ВСС, но не влияют на частоту возникновения эпизодов жизнеугрожающих аритмий [4]. Для решения этой проблемы применяется антиаритмическая терапия (ААТ). Пациентам с пароксизмами ЖТ рекомендованы препараты I, II и III классов. Однако применение некоторых препаратов, в частности IC класса, у пациентов с органической патологией сердца (ИБС, постинфарктный кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность со снижением фракции выброса левого желудочка – ЛЖ до 40% и менее) может давать проаритмогенный эффект [5].

С развитием технологий в аритмологии электрофизиологическое исследование и катетерная абляция желудочковых аритмий (ЖА) стали неотъемлемой частью диагностики и лечения пациентов с ЖТ, ФЖ, особенно пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе [6, 7]. Однако

эффективность данных процедур ограничена, так как ЖТ могут быть полиморфными, неустойчивыми для картирования. Устойчивые же ЖТ могут вызывать тяжелые нарушения гемодинамики, которые не позволяют продолжать процедуру картирования и радиочастотной абляции (РЧА) [8]. Субстратное инвазивное картирование позволяет решить проблему гемодинамически значимых ЖТ, но в ряде случаев дифференцировать эндо-, эпикардальные или интрамуральные участки цепи re-entry по результатам инвазивного картирования не всегда представляется возможным [9].

В последние годы все большее развитие получают неинвазивные методы диагностики аритмий, такие как поверхностное неинвазивное электрофизиологическое картирование (ПНЭК). Суть процедуры заключается в анализе, интерпретации и совмещении данных записи с поверхностных электродов на 3D-модель сердца пациента, полученную с помощью компьютерной томографии (КТ). Достоинствами данного метода являются неинвазивность процедуры, возможность топической диагностики путем анализа небольшого неустойчивого фрагмента ЖА (вплоть до единичной желудочковой экстрасистолы – ЖЭС). Все это позволяет на дооперационном этапе определить вид и тактику оперативного вмешательства на основании дифференциальной оценки зоны интереса по локализации в эпи- и эндокарде, что уменьшает продолжительность процедуры и увеличивает эффективность РЧА [10–12].

Цель

Анализ законченных и текущих исследований, задачей которых было изучение электрофизиологических механизмов ЖНР, и разработка эффективных и безопасных методов их интервенционного лечения на основе неинва-

живного картирования сердца, в целях широкого использования данного метода в повседневной аритмологической практике.

Этапы развития диагностики желудочковых нарушений ритма

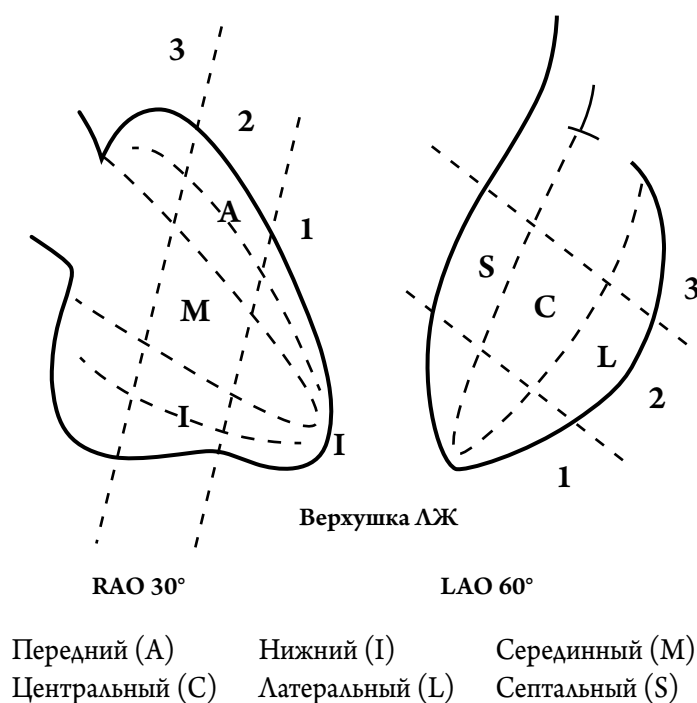
Первое описание локализации ЖТ было опубликовано в 1959 г. О. Couch [13]. При наблюдении за пациентами после резекции аневризмы ЛЖ авторами отмечалось исчезновение ЖТ. В начале 80-х годов (публикация 1982 г.) XX века М.Е. Josephson и соавт. [14], выполняя эндокардиальное стимуляционное картирование разных отделов правого и левого желудочков сердца во время открытых вмешательств, сравнивали морфологию стимуляционных комплексов со спонтанными эктопическими ЖЭС. Позже D.L. Kuchar и соавт. [15] разработали электрокардиографический алгоритм топической диагностики левожелудочковых аритмий при интраоперационном картировании у пациентов с ИБС (рис. 1, адаптировано по [15]). На основе данных конфигурации комплексов QRS, полученных во время эндокардиальной стимуляции из ЛЖ, авторы определили и идентифицировали

критерии для построения алгоритма диагностики очага аритмии [15].

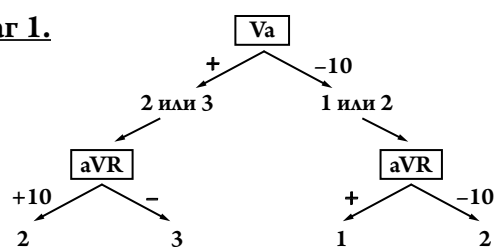
Позднее выполнялись попытки создания алгоритма диагностики, не прибегая к помощи инвазивных методов. Так, М. Розенбаум с целью определения топической принадлежности ЖЭС по их морфологии выявил, что в зависимости от того, какой тип блокады ножки пучка Гиса регистрируется на электрокардиограмме (ЭКГ), ЖЭС можно отнести по своей локализации к левому или правому желудочку (ПЖ) [16]. Согласно выведенному автором правилу, если комплекс QRS ЖЭС в грудном отведении V1 напоминает блокаду правой ножки пучка Гиса, локализация аритмогенного очага расположена в ЛЖ, и напротив, если морфология ЖЭС напоминает блокаду левой ножки пучка Гиса, локализация аритмогенного очага расположена в ПЖ.

Большим прорывом в топической диагностике ЖНР стало появление интервенционных методов электрофизиологических исследований. В 1993 г. D.J. Wilber и соавт. [17] разработали рентгенанатомический алгоритм определения локализации источников аденозинзависимых ЖТ в ПЖ. Согласно алгоритму отрицательный зубец R, заре-

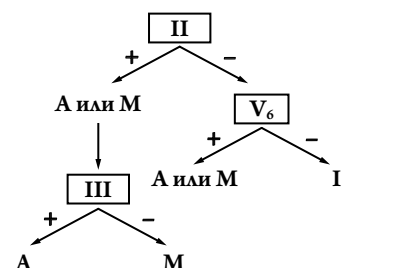
Рисунок 1. Алгоритм диагностики очага желудочковых нарушений ритма



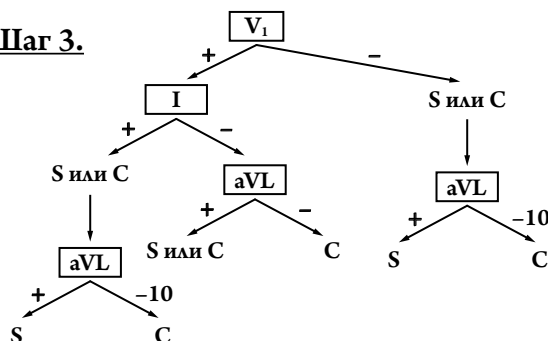
Шаг 1.



Шаг 2.



Шаг 3.



RAO – правая передняя косая проекция (right anterior oblique); LAO – левая передняя косая проекция (left anterior oblique).

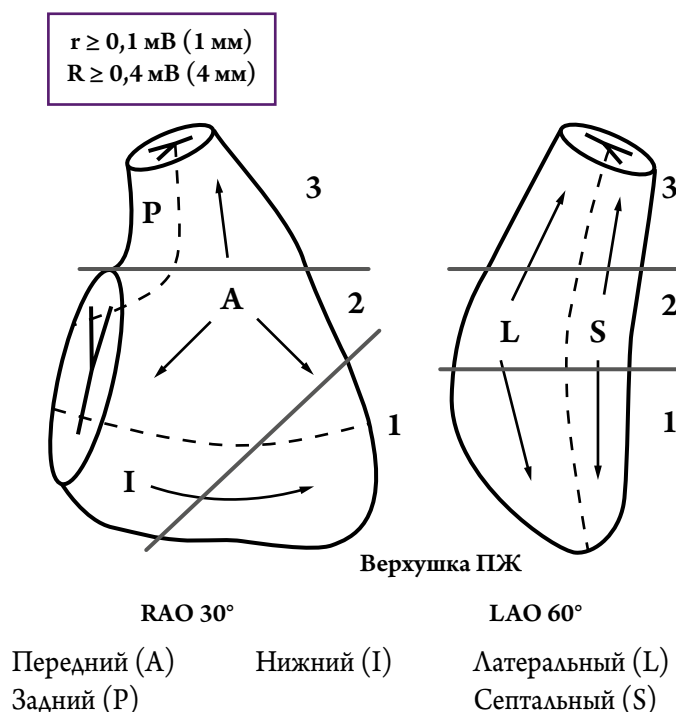
гистрированный во время тахикардии в I отведении, был связан с возникновением аритмогенной активности из зоны свободной стенки ПЖ ближе к перегородке, изоэлектрический зубец R – из переходной зоны выводного отдела ПЖ (ВОПЖ), положительный зубец R – из задне-латеральной стенки ВОПЖ, ближе к трикуспидальному клапану. Позднее, в 1998 г. K. Shima и соавт. [18] подтвердили результаты D.J. Wilber и соавт. в своем исследовании по разработке алгоритма предоперационного определения локализации желудочковой эктопии. Авторы указали, что при последовательной стимуляции свободной и септальной стенок ВОПЖ и последующем сравнении стимуляционных комплексов с записью ЖЭС на 12-канальной ЭКГ возможно определение точной локализации триггерной активности, а также создание алгоритма определения локализации источника аритмии уже на дооперационном этапе. Локализация определялась путем анализа амплитуд зубцов R и S в I, aVF отведениях: если $R_I > S_I$, то источник располагался в ЛЖ, если $R_I < S_I$, то в ПЖ. Если $R_{aVF} > S_{aVF}$, то источник находился краниально и наоборот, что было подтверждено во время эндокардиального инвазивного картирования [18]. Эффективность данной методики также подтверждают и работы Y. Yoshida и соавт. [19], про-

веденные в 1999 г. При стимуляции различных областей ВОПЖ с помощью 56-полюсного basket-катетера выявлено, что в случае последовательной стимуляции с каждого канала многополюсного электрода стимуляционные комплексы меняют свою конфигурацию по отношению друг к другу. При анализе изменений амплитуды и длительности стимулированного комплекса QRS и его сравнении с паттерном ЖЭС возможно добиться более точного определения локализации аритмии [19]. Данный алгоритм в последующем стал называться «расе-mapping».

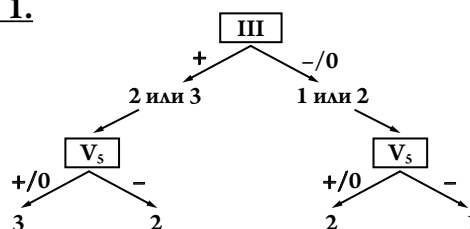
В последующем ряд электрофизиологов разрабатывали свои алгоритмы для топической диагностики ЖНР. Так, многими исследователями были предложены алгоритмы для определения локализации эктопического очага в ПЖ или ЛЖ, в выводном отделе, в септальной части ПЖ, выводном отделе ЛЖ [20–22].

Следующим этапом развития диагностики и лечения ЖНР стало использование нефлюороскопических систем электроанатомического картирования. Так, в 2005 г. опубликовано исследование K. Azegami и соавт. [23], в котором описывались электроанатомическое активационное картирование ЖТ с определением зоны ранней активации и последующая стимуляция миокарда желудочков

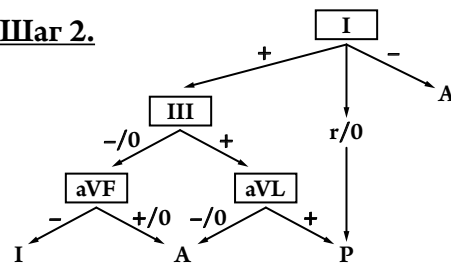
Рисунок 2. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий



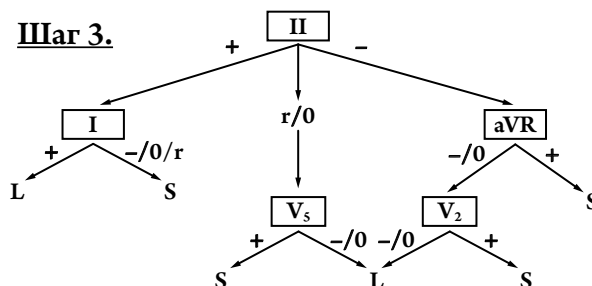
Шаг 1.



Шаг 2.



Шаг 3.



RAO – правая передняя косая проекция (right anterior oblique); LAO – левая передняя косая проекция (left anterior oblique).

в данной области для оценки точности выявленной нефлюороскопической системой зоны ранней активации. В дальнейшем стимуляционные комплексы сопоставлялись с исходным паттерном аритмии, зафиксированной на ЭКГ (phase-mapping). Было показано, что с помощью систем трехмерного электроанатомического картирования возможно с такой же точностью определить зону локализации аритмии [23]. Более того, электроанатомическое картирование позволяет дифференцировать идиопатические ЖТ из ВОПЖ от ЖТ, вызванных аритмогенной дисплазией ПЖ, при помощи анализа вольтажных карт с целью выявления зон электрического фиброза, активационных карт с целью определения эктопического фокуса (при идиопатических ЖТ) либо «точек выхода» re-entry тахикардий (при аритмогенной дисплазии ПЖ) [24].

В 2006 г. А. Ш. Ревизишвили и соавт. [25], аналогично алгоритму топической диагностики левожелудочковых аритмий D. L. Kuchar и соавт. [15], разработали подобный алгоритм для определения локализации аритмогенного очага в ПЖ. В целях создания подобного алгоритма у пациентов были проанализированы такие электрокардиографические критерии, как электрическая ось сердца на эктопическом комплексе, величина угла α , а также производился анализ морфологии комплекса QRS с сопоставлением выявленных локализаций посредством инвазивного электроанатомического картирования (рис. 2, адаптировано по [25]).

Разработанный алгоритм состоял из трех этапов. На первом этапе ПЖ условно был разделен на 3 части: базальную, среднюю и апикальную. В дифференциации данных зон было решено использовать электрокардиографические критерии аритмических комплексов III стандартного и V_s грудного отведения. Второй этап состоял из определения передней, задней и нижней (диафрагмальной) стенок ПЖ в рентгенанатомической правой косой проекции 30° . Для топической диагностики данных стенок были приняты электрокардиографические критерии аритмических комплексов I, III стандартного, aVF и aVL отведения. Так как ЖА принято делить на септальные и латеральные, то в основу третьего этапа легло определение данных стенок в левой косой проекции 60° . Для третьего этапа были приняты электрокардиографические критерии ЖА в I, II, aVR и V_2 , V_s грудных отведений. На основании этих критериев был разработан алгоритм, позволяющий предположить локализацию аритмогенного фокуса в 165 (97%) случаях из 170.

В 2002 г. на основании собранных данных был модифицирован алгоритм D. L. Kuchar и соавт. Чувствительность алгоритма электрокардиографической диагностики левожелудочковых аритмий достигла 90%, специфичность – 95%, а диагностическая точность – 93% [26].

Несмотря на создание многочисленных алгоритмов топической диагностики, в том числе инвазивных, с накоплением клинического опыта перед исследователями встал вопрос о разработке и создании неинвазивного метода с высоким уровнем точности. В последующем подобным методом стало поверхностное неинвазивное электрофизиологическое картирование (ПНЭК).

Возможности поверхностного неинвазивного электрофизиологического картирования

ПНЭК работает по принципу обратной задачи (ЭКГ). Для этого требуется реконструировать потенциал электрического поля сердца на эпикардальной и эндокардиальной поверхностях сердца на основе поверхностной записи ЭКГ [27]. Пациентам в дооперационном периоде выполняют неинвазивное картирование с использованием системы ПНЭК. Для этого используют одноразовые наклеивающиеся электроды на поверхность грудной клетки и с них синхронно регистрируются ЭКГ в 224 однополюсных отведениях и 6 стандартных отведениях от конечностей. Затем, не снимая электродов с поверхности грудной клетки, пациенту выполняют КТ сердца в режиме синхронизации с ЭКГ с внутривенным контрастированием сердца. Полученные данные обрабатываются при помощи программного обеспечения комплекса «Амикард» (Россия). Обработка включает спектральную фильтрацию сигнала от мышечных и сетевых наводок и дрейфа изолинии. Из всей записи выделяют интересные желудочковые комплексы. После этого в автоматическом режиме по данным КТ проводится определение координат регистрирующих электродов на поверхности грудной клетки. Воспроизводятся полигональные модели желудочков сердца. На основе анализа полученных данных определяют зоны ранней активации миокарда, соответствующие проекциям на эндокард и эпикард эктопических очагов в желудочках сердца [28].

Первые попытки определения электрической активности сердца опубликованы в 1997 г. группой исследователей во главе с H. S. Oster [29] путем воссоздания карт с эпикардальной поверхности сердца по возникающим потенциалам, регистрируемым на поверхности тела. Исследователи оценивали неинвазивное картирование путем помещения сердца собаки в макет грудной клетки человека с последующей стимуляцией различных участков эпикарда. Регистрацию потенциалов проводили с 386 электродов на поверхности макета. Авторы пришли к выводу, что поверхностное картирование с высокой точностью позволяет отразить изменения потенциалов на поверхности сердца, а также представляет возможность проанализировать информацию о локальном времени активации интересующего участка миокарда. Исследователи продолжили изучение неинвазив-

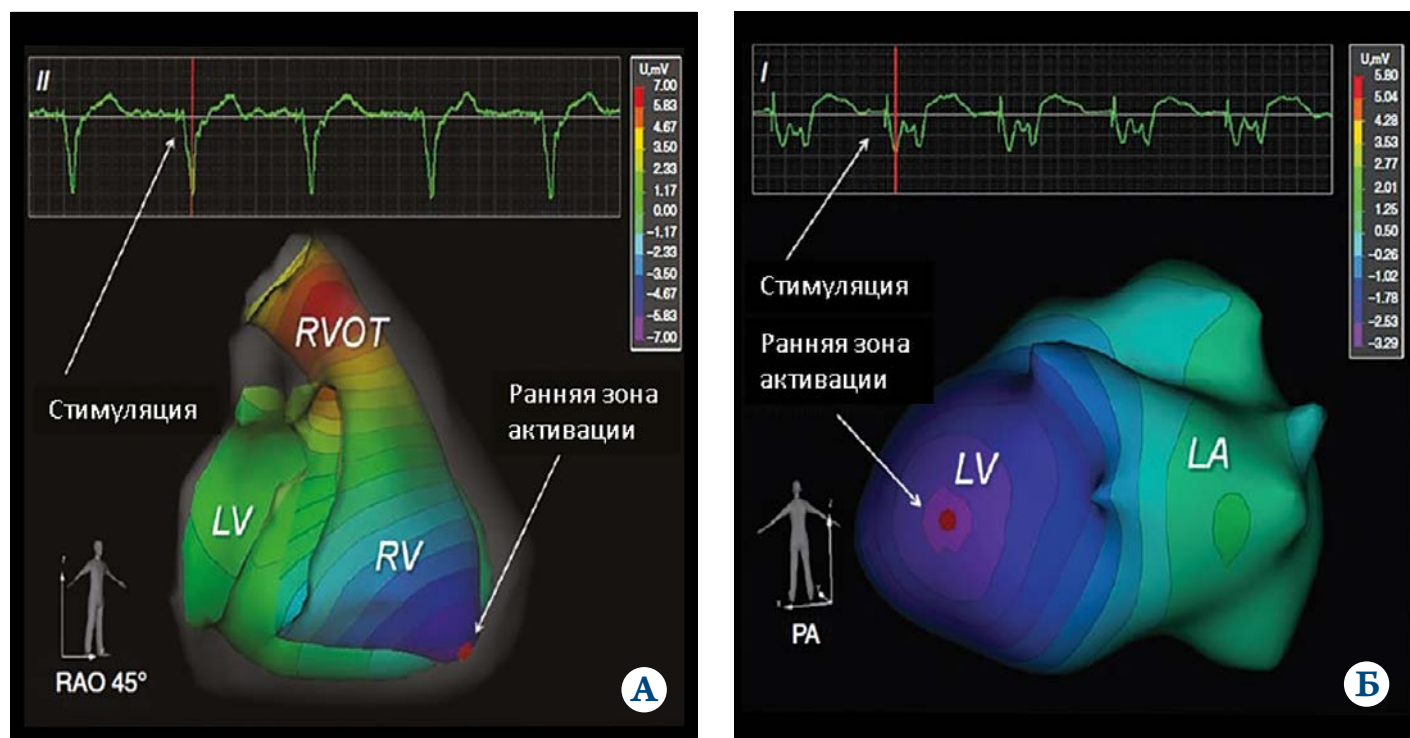
ного картирования, результатом которого стала публикация в 1998 г. работы, в которой описывается высокая эффективность поверхностного картирования на экспериментальной модели не только эпикардиально, но и эндокардиально [30]. В последующем многие группы исследователей проводили оценку эффективности и точности неинвазивного картирования. Так, J. L. Burnes и соавт. [31] провели исследование по оценке возможности неинвазивного поверхностного картирования в диагностике ЖНР в своей экспериментальной работе. Точность реконструкций оценивали путем прямого сравнения с данными, полученными на эпикардиальной поверхности сердца. Карты активации неинвазивного картирования были построены во время правильной предсердной стимуляции и 9 циклов ЖТ. В ходе исследования продемонстрировано, что неинвазивное картирование позволяет выявить расположение электрофизиологического субстрата инфаркта, оценить последовательность активации эпикарда во время ЖТ и места эпикардиальных прорывов. Однако данная методика ограничена получением информации только на эпикардиальной поверхности сердца [31].

Y. Wang и соавт. [32] сообщили о применении неинвазивного картирования сердца у пациента с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС) и ЖЭС

по типу бигеминии. На реконструированной модели эпикарда была продемонстрирована поочередная смена активации в ПЖ сердца (одно сокращение, генерированное ЭКС, второе – представленное ЖЭС) [32].

В 2015 г. А.Ш. Ревитшвили и соавт. [12] выполняли ПНЭК пациентам с имплантированными устройствами. Целью работы были анализ и оценка точности определения локализации сайта стимуляции при помощи ПНЭК. В своем исследовании авторы выполнили ПНЭК 22 пациентам с имплантированными трехкамерными ИКД, используя последовательную стимуляцию с каждого электрода имплантированного устройства, после чего оценивали изохронную карту, построенную на основании ПНЭК, а также расстояние от полюса электрода до зоны ранней активации по результатам картирования. Исследование показало, что отклонение зоны ранней активации не превышало 10 мм (рис. 3, адаптировано по [33]). В рамках исследования 5 пациентам наряду с ПНЭК выполнялось инвазивное электроанатомическое картирование с использованием системы «CARTO» с выполнением стимуляции разных участков миокарда. Отклонение зоны ранней активации от стимулированных участков не превышало 8 мм, что свидетельствует о высокой точности неинвазивного картирования. Таким образом, авторы сделали выводы, что топическая диагностика ЖНР

Рисунок 3. Эндокардиальная изопотенциальная карта, построенная на основании данных поверхностного неинвазивного картирования у пациента с трехкамерным имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором



А – стимуляция с правожелудочкового электрода, установленного в проекции верхушки правого желудочка, ранняя зона активации совпадает с расположением электрода; Б – стимуляция с левожелудочкового электрода, установленного по заднелатеральной стенке левого желудочка, ранняя зона активации совпадает с расположением электрода. RVOT – выводной отдел правого желудочка (right ventricle outflow tract); LV – левый желудочек (left ventricle); RV – правый желудочек (right ventricle); LA – левое предсердие (left atrium); RAO – правая передняя косая проекция (right anterior oblique); PA – заднепередняя проекция (posterior-anterior).

на основе использования неинвазивного активационного картирования позволяет с высокой точностью выявлять зоны ранней активации и локализацию эктопического очага. Неинвазивное активационное картирование можно рекомендовать в предоперационном обследовании для топической диагностики ЖНР.

Последующая оценка эффективности ПНЭК описана в ряде клинических исследований у пациентов с ЖНР. Так, S. Ghosh и соавт. [33], опираясь на данные поверхностного картирования у двух пациентов с ФЖ в анамнезе, представили наличие областей с относительно короткими потенциалами действия и ранней реполяризацией (а не аномальной поздней активацией), что служит причиной возникновения так называемого градиента возбудимости, который лежит в основе механизма *re-entry* [33]. Данные находки были представлены авторами как гипотеза возникновения ЖНР. Авторы исследования подчеркивают эффективность определения тех или иных механизмов ЖНР при помощи ПНЭК.

Позднее Y. Wang и соавт. [11] на группе из 25 пациентов с ЖНР, которым была показана РЧА, продемонстрировали преимущества ПНЭК по сравнению с данными 12-канальной поверхностной ЭКГ и инвазивным картированием сердца. Полученные результаты ПНЭК демонстрируют разнообразие субстратов и механизмов ЖТ. У 15 пациентов выявлены локальное замедление и блокирование проведения возбуждения в уязвимых зонах миокарда желудочков, что приводило к разрыву замкнутого фронта волны возбуждения и появлению фазовых сингулярностей и формированию электрических роторов. У 10 пациентов выявлены ЖТ с замедленным проведением возбуждения в области участков фиброза, а также циркуляция волны *re-entry* вокруг зоны фиброза. ПНЭК превосходит в точности ЭКГ в 12 отведениях, которая предоставляет только глобальную информацию о ЖТ у конкретного пациента. В сравнении с инвазивным картированием, при котором карта активации строится последовательно с каждой точки миокарда, ПНЭК позволяет построить изохронную карту за один цикл аритмии [11].

Помимо данных об электрофизиологических процессах, протекающих в той или иной зоне миокарда, посредством ПНЭК возможно определять электроанатомические особенности сердца пациента. P.S. Cuculich и соавт. [34] продемонстрировали в своей работе возможность ПНЭК в определении зоны постинфарктного рубца. Так как зона инфаркта миокарда характеризуется аномальной электрофизиологией клеток и измененной клеточной структурой, она является ключевым субстратом в аритмогенезе ЖНР у пациентов данной категории. ПНЭК проводилось у 24 пациентов во время синусового ритма. Полученные эпикардальные амплитудные карты с пониженным сигналом сравнивали с локализацией постин-

фарктного рубца, определенного при помощи магнитно-резонансной томографии. В ходе исследования авторы показали, что ПНЭК способно визуализировать эпикардальную зону постинфарктного фиброза с высокой степенью точности (чувствительность 89%, специфичность 85%) [34].

В своей работе S.B. Margus и соавт. [35], опираясь на данные ПНЭК сердца, продемонстрировали, что его модифицированная электрическая активация приводит к изменениям реполяризации в сердце, которые сохраняются после восстановления нормальной активации ритма («память сердца»). В исследование были включены 9 пациентов с неизмененной анатомией сердца и имплантированными двухкамерными ЭКС. Неинвазивная ЭКГ-визуализация применялась до имплантации ЭКС и спустя 1 мес после имплантации с постоянной стимуляцией желудочков. Было продемонстрировано, что электрическое ремоделирование в ответ на стимуляцию желудочков у пациентов приводит к удлинению потенциала действия вблизи места аномальной активации и заметной дисперсии реполяризации. Такая дисперсия реполяризации является потенциально аритмогенной и хуже определяется при непрерывной стимуляции ПЖ [35].

Кроме того, проводились различные исследования по оценке результатов топической диагностики ЖНР на основании таких неинвазивных процедур, как ЭКГ и ПНЭК. Так, S. Jamil-Copley и соавт. [36] сравнивали локализацию очага ЖНР, полученного при анализе 12-канальной поверхностной ЭКГ и использовании различных алгоритмов топической диагностики ЖНР, с данными локализаций, полученных при ПНЭК. Были обследованы и прооперированы 24 пациента с ЖНР. В ходе исследования авторы продемонстрировали, что точность ПНЭК в определении очага аритмии составила 100%, в то время как точность алгоритмов ЭКГ – 50–80% [36].

Группа исследователей во главе с D. Erkaric [37] сравнивали точность определения очага ЖНР при использовании алгоритмов 12-канальной ЭКГ и данных ПНЭК. В исследование были включены 42 пациента. Исследуемые были разделены на 2 группы: в 1-й группе определение локализации очага аритмии анализировалось по данным 12-канальной ЭКГ, во 2-й группе – по данным ПНЭК. Всем пациентам выполнялась РЧА. Точность системы ПНЭК в определении очага аритмии достигала 95,2%, в то время как точность ЭКГ алгоритмов – 76,2% [37]. Чуть позже указанная группа исследователей в своей работе показала, что ПНЭК способно локализовать очаг ЖНР на эпикардальной поверхности сердца с точностью, превосходящей ЭКГ-алгоритмы. Авторы показали, что ПНЭК помогает в определении тактики оперативного вмешательства, что сокращает длительность процедуры и повышает эффективность РЧА [38]. Мно-

гие исследователи в своих работах отмечают, что использование ПНЭК в качестве методики дооперационного обследования заметно сокращает время процедуры катетерной абляции, и в этом еще одно преимущество метода. Так, М. Носіні и соавт. [39] продемонстрировали высокую точность определения очага аритмии на эпикардальной поверхности сердца у пациентов с ЖНР методом ПНЭК. Исследователи отметили, что ПНЭК помогает сократить длительность процедуры, флюороскопии и повысить эффективность РЧА.

В своей работе J. Zhang и соавт. [40] успешно выполнили РЧА у 32 пациентов с ишемической кардиомиопатией, в анамнезе которых зарегистрирована ЖТ. Для определения очага аритмии у данных пациентов применялся метод ПНЭК. В ходе работы авторы показали, что ПНЭК позволяет определить зону рубца и механизмы аритмии, что в свою очередь повысило эффективность РЧА, освободило пациентов от приема ААТ и имплантации ИКД.

Опыт НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского

На базе НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского диагностика и интервенционное лечение ЖНР производятся с использованием отечественной системы ПНЭК «Амикард» (Россия). В 2018 г. опубликованы результаты РЧА у 23 пациентов с ЖНР. Пациентам выполнялись неинвазивное картирование в качестве предоперационной подготовки, инвазивное интраоперационное электроанатомическое картирование с использованием комплекса «Астрокард» (Россия) и последующая РЧА. У 22 пациентов зона ранней активности верифицирована с эндокардиальной поверхности желудочков, с эпикардальной – в 1 случае. Общая эффективность РЧА составила 82,6% (n=19), при этом точность совпадения неинвазивного и эндокардиального инвазивного картирования составила 98% [28]. С помощью системы ПНЭК «Амикард» выполнена успешная РЧА ЖТ сложной локализации (переднелатеральная папиллярная мышца). Локализацию определяли при помощи системы ПНЭК на дооперационном этапе, что позволило выполнить инвазивное картирование при помощи системы Rhythmia прицельно в ЛЖ и сократить время построения активационной карты. Зона ранней активации полностью совпадала с результатами неинвазивного картирования, что привело к успешной РЧА и элиминации очага аритмии [41].

Заключение

Длительное время основным методом топической диагностики желудочковых нарушений ритма являлось инвазивное картирование сердца. При разработке поверхностного неинвазивного электрофизиологического картирования многие исследователи оценивали точность поверхностного картирования, сравнивая его результаты с данными инвазивного картирования. Результатами данных исследований стало доказательство высокой точности в определении локализации и анализа механизмов желудочковых нарушений ритма сердца. Таким образом, ряд авторов в своих работах продемонстрировали широкий спектр применения поверхностного неинвазивного электрофизиологического картирования при различных видах желудочковых аритмий. Более того, метод характеризуется безопасностью, высокой чувствительностью и специфичностью, практичностью выполнения в рамках предоперационной подготовки к интервенционному вмешательству. Накопленная доказательная база позволяет использовать поверхностное неинвазивное электрофизиологическое картирование как основной инструмент в топической диагностике желудочковых аритмий, использование которого позволит планировать интервенционные вмешательства с последующим успешным их выполнением.

Исходя из данных мировой литературы, а также результатов исследований на базе НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, изучение электрофизиологических механизмов желудочковых нарушений ритма и разработка эффективных и безопасных методов их интервенционного лечения на основе поверхностного неинвазивного электрофизиологического картирования сердца являются перспективным и многообещающим направлением в современной аритмологии.

Финансирование

В рамках гранта РНФ №19-15-00406: Исследование электрофизиологических механизмов и разработка методов интервенционного лечения жизнеугрожающих желудочковых аритмий на основе неинвазивного картирования сердца.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):e247–346. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.010
3. 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. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(25):1882–90. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503

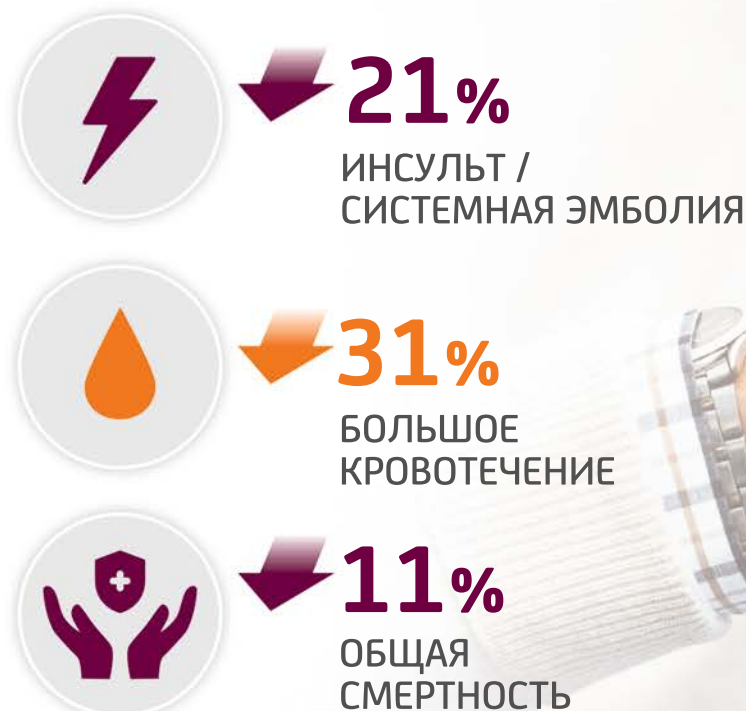
4. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW et al. Long-Term Clinical Course of Patients After Termination of Ventricular Tachyarrhythmia by an Implanted Defibrillator. *Circulation*. 2004;110(25):3760–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
6. Palaniswamy C, Kolte D, Harikrishnan P, Khara S, Aronow WS, Mujib M et al. Catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia: Ten-year trends in utilization, in-hospital complications, and in-hospital mortality in the United States. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):2056–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.07.012
7. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace*. 2009;11(6):771–817. DOI: 10.1093/europace/eup098
8. Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2007;115(21):2750–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655720
9. AbdelWahab A, Stevenson W, Thompson K, Parkash R, Gray C, Gardner M et al. Intramural Ventricular Recording and Pacing in Patients With Refractory Ventricular Tachycardia: Initial Findings and Feasibility With a Retractable Needle Catheter. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(5):1181–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002940
10. Sapp JL, Dawoud F, Clements JC, Horáček BM. Inverse Solution Mapping of Epicardial Potentials: Quantitative Comparison With Epicardial Contact Mapping. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(5):1001–9. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.970160
11. Wang Y, Cuculich PS, Zhang J, Desouza KA, Vijayakumar R, Chen J et al. Noninvasive Electroanatomic Mapping of Human Ventricular Arrhythmias with Electrocardiographic Imaging. *Science Translational Medicine*. 2011;3(98):84–98. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002152
12. Revishvili AS, Wissner E, Lebedev DS, Lemes C, Deiss S, Metzner A et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace*. 2015;17(8):1282–8. DOI: 10.1093/europace/euu339
13. Couch OA. Cardiac Aneurysm with Ventricular Tachycardia and Subsequent Excision of Aneurysm: Case Report. *Circulation*. 1959;20(2):251–3. DOI: 10.1161/01.CIR.20.2.251
14. Josephson ME, Waxman HL, Cain ME, Gardner MJ, Buxton AE. Ventricular activation during ventricular endocardial pacing. II. Role of pace-mapping to localize origin of ventricular tachycardia. *The American Journal of Cardiology*. 1982;50(1):11–22. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90003-0
15. Kuchar DL, Ruskin JN, Garan H. Electrocardiographic localization of the site of origin of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13(4):893–903. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90232-5
16. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. Heart arrhythmias. Heart rhythm and conduction disorders. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnosis, clinic, treatment: A guide for doctors. - 4th ed. - St. Petersburg: Foliant;2014. - 720 p. [Russian: Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Расстройства ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение: руководство для врачей. 4-е изд., испр. и доп. - СПб.: Фолиант, 2014. - 720с]. ISBN 978-5-93929-245-0
17. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Clinical characteristics and response to catheter ablation. *Circulation*. 1993;87(1):126–34. DOI: 10.1161/01.CIR.87.1.126
18. Shima T, Ohnishi Y, Inoue T, Yoshida A, Shimizu H, Itagaki T et al. The Relation Between the Pacing Sites in the Right Ventricular Outflow Tract and QRS Morphology in the 12-Lead ECG. *Japanese Circulation Journal*. 1998;62(6):399–404. DOI: 10.1253/jcj.62.399
19. Yoshida Y, Hirai M, Murakami Y, Kondo T, Inden Y, Akahoshi M et al. Localization of Precise Origin of Idiopathic Ventricular Tachycardia from the Right Ventricular Outflow Tract by a 12-Lead ECG: A Study of Pace Mapping Using a Multielectrode 'Basket' Catheter. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1999;22(12):1760–8. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00408.x
20. Kamakura S, Shimizu W, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Kurita T et al. Localization of Optimal Ablation Site of Idiopathic Ventricular Tachycardia from Right and Left Ventricular Outflow Tract by Body Surface ECG. *Circulation*. 1998;98(15):1525–33. DOI: 10.1161/01.CIR.98.15.1525
21. Jadonath RL, Schwartzman DS, Preminger MW, Gottlieb CD, Marchlinski FE. Utility of the 12-lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia. *American Heart Journal*. 1995;130(5):1107–13. DOI: 10.1016/0002-8703(95)90215-5
22. Ito S, Tada H, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Hoshizaki H et al. Development and Validation of an ECG Algorithm for Identifying the Optimal Ablation Site for Idiopathic Ventricular Outflow Tract Tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(12):1280–6. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.03211.x
23. Azegami K, Wilber DJ, Arruda M, Lin AC, Denman RA. Spatial Resolution of Pacemapping and Activation Mapping in Patients with Idiopathic Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16(8):823–9. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.50041.x
24. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Baucé B et al. Three-Dimensional Electroanatomical Voltage Mapping and Histologic Evaluation of Myocardial Substrate in Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(7):731–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.027
25. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Snegur R.Yu., Labartkava E.Z. Algorithm of topical diagnostics of right-ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2006;46:5–11. [Russian: Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Снегур Р.Ю., Лабарткава Е.З. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий. Вестник аритмологии. 2006;46:5–11]
26. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Noskova M.V. Topical diagnostics of ventricular arrhythmias in patients with non-coronary heart diseases. *Journal of Arrhythmology*. 2002;24:5–11. [Russian: Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Носкова М.В. Топическая диагностика желудочковых нарушений ритма у пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда. Вестник аритмологии. 2002;24:5–11]
27. Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Kalinin V.V., Lyadjina O.S., Fetisova E.A., Simonyan G.Yu. Non-invasive endocardial mapping of ventricles on the basis of solution of reverse problem of electrocardiography. *Journal of Arrhythmology*. 2009;57:24–8. [Russian: Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Калинин В.В., Ляджина О.С., Фетисова Е.А., Симонян Г.Ю. Эндокардиальное картирование желудочков сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии. Вестник аритмологии. 2009;57:24–8]
28. Yashkov M.V. Use of Russian non-invasive and invasive mapping systems for interventional treatment of ventricular arrhythmias. *Translational Medicine*. 2018;5(2):22–9. [Russian: Яшков М.В. Использование отечественных систем неинвазивного и инвазивного картирования для интервенционного лечения желудочковых аритмий. Трансляционная медицина. 2018;5(2):22–9]
29. Oster HS, Taccardi B, Lux RL, Ershler PR, Rudy Y. Noninvasive Electrocardiographic Imaging: Reconstruction of Epicardial Potentials, Electrograms, and Isochrones and Localization of Single and Multiple Electrocardiac Events. *Circulation*. 1997;96(3):1012–24. DOI: 10.1161/01.CIR.96.3.1012

30. Oster HS, Taccardi B, Lux RL, Ershler PR, Rudy Y. Electrocardiographic Imaging: Noninvasive Characterization of Intramural Myocardial Activation From Inverse-Reconstructed Epicardial Potentials and Electrograms. *Circulation*. 1998;97(15):1496–507. DOI: 10.1161/01.CIR.97.15.1496
31. Burnes JE, Taccardi B, Ershler PR, Rudy Y. Noninvasive electrocardiogram imaging of substrate and intramural ventricular tachycardia in infarcted hearts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):2071–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01653-9
32. Wang Y, Li L, Cuculich PS, Rudy Y. Electrocardiographic Imaging of Ventricular Bigeminy in a Human Subject. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(1):74–5. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.753194
33. Ghosh S, Cooper DH, Vijayakumar R, Zhang J, Pollak S, Haïssaguerre M et al. Early repolarization associated with sudden death: Insights from noninvasive electrocardiographic imaging. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):534–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.005
34. Cuculich PS, Zhang J, Wang Y, Desouza KA, Vijayakumar R, Woodard PK et al. The Electrophysiological Cardiac Ventricular Substrate in Patients After Myocardial Infarction: noninvasive characterization with electrocardiographic imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(18):1893–902. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.029
35. Marrus SB, Andrews CM, Cooper DH, Faddis MN, Rudy Y. Repolarization Changes Underlying Long-Term Cardiac Memory Due to Right Ventricular Pacing: Noninvasive Mapping With Electrocardiographic Imaging. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(4):773–81. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.970491
36. Jamil-Copley S, Bokan R, Kojodjojo P, Qureshi N, Koa-Wing M, Hayat S et al. Noninvasive electrocardiographic mapping to guide ablation of outflow tract ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):587–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.013
37. Erkapic D, Greiss H, Pajitnev D, Zaltsberg S, Deubner N, Berkowitsch A et al. Clinical impact of a novel three-dimensional electrocardiographic imaging for non-invasive mapping of ventricular arrhythmias – a prospective randomized trial. *Europace*. 2015;17(4):591–7. DOI: 10.1093/europace/euu282
38. Erkapic D, Neumann T. Ablation of Premature Ventricular Complexes Exclusively Guided by Three-Dimensional Noninvasive Mapping. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2015;7(1):109–15. DOI: 10.1016/j.ccep.2014.11.010
39. Hocini M, Shah AJ, Neumann T, Kuniss M, Erkapic D, Chaumeil A et al. Focal Arrhythmia Ablation Determined by High-Resolution Noninvasive Maps: Multicenter Feasibility Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(7):754–60. DOI: 10.1111/jce.12700
40. Zhang J, Cooper DH, Desouza KA, Cuculich PS, Woodard PK, Smith TW et al. Electrophysiologic Scar Substrate in Relation to VT: Noninvasive High-Resolution Mapping and Risk Assessment with ECGI. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016;39(8):781–91. DOI: 10.1111/pace.12882
41. Artyukhina E.A., Dedukh E.V., Yashkov M.V., Revishvili A.Sh. Elimination of ventricular tachycardia of endocardial localization using non-invasive and high-density mapping of the left ventricle. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(1):70–2. [Russian: Артюхина Е.А., Дедух Е.В., Яшков М.В., Ревишвили А.Ш. Устранение желудочковой тахикардии эндокардиальной локализации с использованием неинвазивного и высокоплотного картирования левого желудочка. *Вестник аритмологии*. 2020;27(1):70–2]. DOI: 10.35336/VA-2020-1-70-72

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводит к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЗ***

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 или 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 клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся 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. Нарушение 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) (энноксапарин, 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 терапией 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 различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и 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 поре) 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 назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 ч. 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 с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. 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, тромбоза 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, тромбоза 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 по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS³⁻⁵. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11):981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЗ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямая оральная антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К.

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

Pfizer

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021



ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{*1}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС^{*1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{*1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{*,*1}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагидолидами - 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 заболеваниями периферических артерий (ЗПА) в комбинационной 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, кровохарканье, кровоотхождение десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор², диарея, рвота³, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁵), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови⁶), лихорадка⁷, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечения после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемия и кровотечения из ран), гематома.

¹ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. ² Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет. **Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

^{*}По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

^{*1}Фатальные, 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.