

CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №5, 2020

VOL. 22, No. 5, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Управление лечением на основе
приверженности. Согласительный документ –
Междисциплинарные рекомендации

■ Сердечно-сосудистая патология и COVID-19

■ Спортивная медицина в условиях эпидемии
коронавируса

■ Кардиология и генетика

■ Антикоагулянтная терапия у пациента
с фибрилляцией предсердий

■ Ведение больных с хронической сердечной
недостаточностью и сахарным диабетом

■ Контраст-индуцированное острое
повреждение почек у больных с хронической
ишемической болезнью сердца

■ Реперфузионная терапия
при остром инфаркте миокарда

■ Генетический полиморфизм
 β_2 -адренорецепторов и эффективность
 β -адреноблокаторов

■ Лекарственно-индуцированные
эпилептические приступы

CONSILIUM
MEDICUM

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГИНЕКОЛОГИЯ

DENTAL TRIBUNE

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

ПЕРВОСТОЛЬНИК

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2020, том 22, №5

Аронов Давид Меерович,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
профилактической медицины,
Москва, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии,
Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д.м.н., профессор, Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования,
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Чазова Ирина Евгеньевна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

podpiska@conmed.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hpmpr.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Эвелина Батова

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературный редактор-корректор:

Марина Витвицкая

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Типография Сити Принт»

143441, Московская область,
п/о Путилково, ул. 69 км МКАД,
ООО ЗАО «Гринвуд», стр. 19, оф. 32



Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ).

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum 2020, Volume 22, No. 5

David M. Aronov,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Sergey A. Boytsov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Irina E. Chazova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossi" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva

u.zholudeva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (add. 317)

Natalia Timakova

n.timakova@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (add. 328)

Svetlana Ogneva

s.ogneva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (add. 329)

Subscription:

podpiska@conmed.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary Editor-Proofreader:

Marina Vitvitskaya

Design and layout:

Sergey Sirotin

Printing House:

Tipografia Siti Print

19-32 69 km MKAD st., Putilkovo,
Moscow Region, Russia



АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычёв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

РЕКОМЕНДАЦИИ

Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации
Н.А. Николаев, А.И. Мартынов, Ю.П. Скирденко, В.Н. Анисимов, И.А. Васильева, О.И. Виноградов, Л.Б. Лазебник,
И.В. Поддубная, Е.В. Ройтман, А.В. Ершов

9

ОБЗОР

Сердечно-сосудистая патология и COVID-19: кратко о главном
С.В. Недогода

19

ОБЗОР

Острые респираторные вирусные инфекции и сердце
А.А. Кириченко

22

ОБЗОР

Спортивная медицина и спортивное сообщество в условиях эпидемии коронавируса
В.А. Бадтиева, А.С. Шарыкин, И.Е. Зеленкова

28

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

Кардиология: время генетики
(по материалам конгресса «Генетика и сердце», 24–25 января 2020 года, Москва)
Н.А. Соничева, Д.А. Затейщиков

35

ОБЗОР

Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий?
А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова, Н.Л. Ляхова, В.Н. Буторов

40

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике
Е.В. Резник, В.А. Лазарев, М.Р. Калова, И.Г. Никитин

50

ОБЗОР

Мельдоний как наднозологический препарат
С.В. Недогода

57

ОБЗОР

Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели
В.Н. Ларина, В.Г. Ларин

62

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности современной комбинированной фармакотерапии с использованием фозиноприла у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях амбулаторной практики
Ю.В. Лунова, С.В. Поветкин, А.А. Корнилов

67

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Прогностическая значимость контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца
О.Ю. Миронова, В.В. Фомин

73

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Выбор лечебной тактики при ишемической болезни сердца: клинический разбор
И.А. Викторова, Д.С. Иванова, Д.И. Трухан, Н.В. Багишева, Е. Ю. Булахова, А.М. Адырбаев, Р.Ш. Кочимов

77

ОБЗОР

Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания
А.М. Алиева, И.И. Алмазова, Т.В. Пинчук, Е.В. Резник, А.М. Рахаев, И.Г. Никитин

83

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности реперфузионной терапии пациентов с острым инфарктом миокарда
Е.В. Хоролец, С.В. Шлык

87

ОБЗОР

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов, сердечно-сосудистые заболевания и влияние на эффективность β -адреноблокаторов
М.В. Леонова

92

ОБЗОР

Влияние разных групп лекарственных средств на риск развития лекарственно-индуцированных эпилептических приступов
Т.М. Остроумова, Е.С. Акимова, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова

98

Contents

GUIDELINES

Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document – Clinical recommendations

N.A. Nikolaev, A.I. Martynov, Iu.P. Skirdenko, V.N. Anisimov, I.A. Vasil'eva, O.I. Vinogradov, L.B. Lazebnik, I.V. Poddubnaya, E.V. Roitman, A.V. Ershov

10

REVIEW

Cardiovascular pathology and COVID-19: briefly on the main

Sergei V. Nedogoda

19

REVIEW

Acute respiratory viral infections and heart

Andrei A. Kirichenko

22

REVIEW

Sports medicine and sports population under conditions of the coronavirus epidemic

Viktorii A. Badtieva, Aleksandr S. Sharykin, Irina E. Zelenkova

28

CONFERENCE PROCEEDINGS

Cardiology: genetics' time (by the materials of the "Genetics and Heart" Congress, January 24–25, 2020, Moscow)

Natalia A. Sonicheva, Dmitry A. Zateyshchikov

35

REVIEW

How to improve anticoagulant therapy in atrial fibrillation?

Aleksei I. Kochetkov, Olga D. Ostroumova, Natalia L. Lyakhova, Vasilii N. Butorov

40

ORIGINAL ARTICLE

Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern recommendations and in real clinical practice

Elena V. Reznik, Vladimir A. Lazarev, Marina R. Kalova, Igor G. Nikitin

50

REVIEW

Meldonium as a supernosological drug

Sergey V. Nedogoda

57

REVIEW

Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels

Vera N. Larina, Vladimir G. Larin

62

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of modern combined pharmacotherapy using fosinopril in patients with a combined cardiovascular pathology under conditions of ambulatory practice

Julia V. Luneva, Sergey V. Povetkin, Arsen A. Kornilov

67

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic significance of contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients

Olga Iu. Mironova, Viktor V. Fomin

73

BEST PRACTICE

Choice of treatment policy for patient with coronary heart disease: clinical discussion

Inna A. Viktorova, Darya S. Ivanova, Dmitry I. Trukhan, Natalia V. Bagisheva, Elena Yu. Bulakhova, Albert M. Adyrbaev, Roman S. Kosimov

77

REVIEW

Fractalkin and cardiovascular disease

Amina M. Alieva, Ilda I. Almazova, Tatiana V. Pinchuk, Elena V. Reznik, Alik M. Rakhaev, Igor G. Nikitin

83

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction

Ekaterina V. Khorolets, Sergey V. Shlyk

87

REVIEW

β_2 -Adrenergic receptors genetic polymorphism, cardiovascular disorders and influence of β -blockers' effectiveness

Marina V. Leonova

92

REVIEW

Impact of different medication groups on drug-induced seizures risk

Tatiana M. Ostroumova, Elizaveta S. Akimova, Aleksei I. Kochetkov, Olga D. Ostroumova

98



От имени Российского научного
медицинского общества терапевтов

Современная медицинская наука и практика благодаря содружественной работе ученых, практических врачей и производителей лекарственных препаратов разработала эффективные методы лечения многих заболеваний. Однако недостаточная результативность методов, в первую очередь, определяется низкой приверженностью пациентов лечению. Более того, приверженность уменьшается с возрастом, что приводит к снижению качества жизни этих больных и преждевременной смерти.

Наши коллеги из Омского государственного медицинского университета под руководством д-ра мед. наук Н.А. Николаева проявили инициативу и подготовили основной материал для подготовки согласительного документа по приверженности. В нем предложены принципиально новые подходы к определению степени соблюдения больными рекомендаций по приему лекарственных средств, соблюдению диеты и рекомендованной физической активности в соответствии с наличием тех или иных заболеваний.

С привлечением 58 составителей и экспертов, представляющих 35 медицинских вузов страны и 7 общественных профессиональных объединений, разработаны представленные межклинические рекомендации. Эксперты РНМОТ дали положительную оценку этой работе. Рекомендации обсуждены и утверждены на XIV Национальном конгрессе терапевтов (2019 г.). Значимость представленных межклинических рекомендаций определяется актуальностью проблемы и тем, что подобный документ ранее не было ни у нас, ни за рубежом. Полагаю, что этот документ будет воспринят врачами с интересом. Определение приверженности конкретного больного проводится с помощью разработанной авторами компьютерной программы* и занимает немного времени.

Мартынов Анатолий Иванович,
президент Российского научного
медицинского общества терапевтов
(РНМОТ), академик Российской
академии наук (РАН), д-р мед. наук,
профессор
23.05.2020



Рекомендации

Управление лечением на основе приверженности

Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации

Российское научное медицинское общество терапевтов совместно с:

- Научным обществом гастроэнтерологов России
- Национальной ассоциацией по тромбозу и гемостазу
- Обществом доказательной неврологии
- Геронтологическим обществом при РАН
- Российским обществом онкогематологов
- Российским обществом фтизиатров

Н.А. Николаев^{5,29}, А.И. Мартынов², Ю.П. Скирденко¹, В.Н. Анисимов⁴,
И.А. Васильева³⁵, О.И. Виноградов⁸, Л.Б. Лазебник², И.В. Поддубная⁶,
Е.В. Ройтман^{5,29}, А.В. Ершов^{14–16}

от имени Рабочей группы и Комитета экспертов: Н.А. Николаев¹,
А.И. Мартынов², Ю.П. Скирденко¹, Ф.Т. Агеев³, К.А. Андреев¹, В.Н. Анисимов⁴,
Л.Г. Бабичева⁶, С.С. Бунова⁷, И.А. Васильева³⁵, И.А. Викторова¹¹,
О.И. Виноградов⁸, И.А. Волчегорский⁹, П.А. Воробьев¹⁰, А.С. Галевич¹¹,
О.В. Гаус¹, В.Г. Гомберг¹², А.В. Горбенко¹, О.М. Драпкина¹³, А.В. Ершов^{14–16},
В.С. Задионченко², С.К. Зырянов¹⁷, Р.С. Карпов^{18,19}, Ж.Д. Кобалава^{17,20},
С.В. Колбасников²¹, К.О. Кондратьева⁴, А.О. Конради²², Л.Б. Лазебник²,
М.А. Ливзан¹, А.Г. Малявин², В.Ю. Мареев²⁰, И.В. Медведева²³, Н.Б. Михайлова^{24,25},
С.В. Моисеев¹⁵, О.Л. Морозова¹⁵, Д.А. Напалков¹⁵, А.О. Недоши-
вин²², А.В. Нелидова¹, Г.И. Нечаева¹, В.С. Никифоров²⁶, А.В. Пискалов¹,
И.В. Поддубная⁶, С.В. Попов¹⁸, В.В. Птушкин²⁷, А.П. Ребров²⁸, Е.В. Ройтман^{5,29},
Р.И. Сайфутдинов³⁰, Т.Ю. Семиглазова⁴, В.И. Савалкин¹, Н.В. Советкина¹²,
В.П. Терентьев³¹, Г.Ф. Тотчиев¹⁷, Г.С. Тумян^{6,32}, В.П. Тюрин⁸, М.М. Федорин¹,
Т.В. Фофанова³, Р.Н. Шепель¹³, А.В. Ягода³³, С.С. Якушин³⁴

¹ФГБОУ ВО «Омский медицинский государственный университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский государственный национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

¹²СПб ГБУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр», Санкт-Петербург, Россия;

¹³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹⁵ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет», Москва, Россия;

¹⁷ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

¹⁸ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Россия;

¹⁹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

*<http://www.prognoz-med.ru/#/>

- ²⁰ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
- ²¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
- ²²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
- ²³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;
- ²⁴Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁷ГБУЗГМ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия;
- ²⁸ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов, Россия;
- ²⁹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;
- ³⁰ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия;
- ³¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов, Россия;
- ³²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;
- ³³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;
- ³⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;
- ³⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия
- ✉ med@omsk-osma.ru

Аннотация

Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации «Управление лечением на основе приверженности» разработан на основе Клинических рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов, одобренных XIV Национальным конгрессом терапевтов (Москва, 20 ноября 2019 г.). Документ предназначен в первую очередь для оценки приверженности лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению пациентов, нуждающихся в длительном или постоянном лечении. Под приверженностью лечению авторы документа консолидировано рассматривают соответствие поведения больного относительно рекомендаций, полученных от врача, в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. Недостаточная приверженность лечению является глобальной проблемой. Оценка приверженности в качестве основы принятия врачебных решений является критически важным звеном повышения качества системы здравоохранения. Прогнозы в отношении результатов и исходов лечения не могут быть признаны эффективными, если индивидуализированные уровни приверженности не используются для обоснования планирования и оценки проектов. В медицинской практике предпочтительна количественная оценка приверженности, универсальная для пациентов с различными заболеваниями и с возможностью автоматизированного ввода и обработки данных. Разделы, посвященные медицинским вмешательствам, основанным на оценке приверженности лечению, должны быть отражены в национальных клинических рекомендациях. На перечисленных положениях базируются настоящие Совместные рекомендации.

Ключевые слова: приверженность, количественная оценка, лекарственная терапия, медицинское сопровождение, модификация образа жизни, управление лечением.

Для цитирования: Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скиренко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласно документ – Междисциплинарные рекомендации PHMOT, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРП, РОО, РОФ. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 9–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200078

Guidelines

Management of treatment on the basis of adherence

Consensus document – Clinical recommendations

Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine along with Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, the National Association for Thrombosis and Hemostasis, the Society of Evidence-Based Neurology, the Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences, the Russian Society of Hematologists, and the Russian Society of Phthisiologists.

N.A. Nikolaev^{✉1}, A.I. Martynov², Iu.P. Skirdenko¹, V.N. Anisimov⁴, I.A. Vasil'eva³⁵, O.I. Vinogradov⁸, L.B. Lazebnik², I.V. Poddubnaya⁶, E.V. Roitman^{5, 29}, A.V. Ershov^{14–16}

on behalf of the Working Group and the Committee of Experts: N.A. Nikolaev¹, A.I. Martynov², Iu.P. Skirdenko¹, F.T. Ageev³, K.A. Andreev¹, V.N. Anisimov⁴, L.G. Babicheva⁶, S.S. Bunova⁷, I.A. Vasil'eva³⁵, I.A. Viktorova¹, O.I. Vinogradov⁸, I.A. Volchegorskii⁹, P.A. Vorob'ev¹⁰, A.S. Galiavich¹¹, O.V. Gaus¹, V.G. Gomborg¹², A.V. Gorbenko¹, O.M. Drapkina¹³, A.V. Ershov^{14–16}, V.S. Zadionchenko², S.K. Zyrianov¹⁷, R.S. Karpov^{18, 19}, Zh.D. Kobalava^{17, 20}, S.V. Kolbasnikov²¹, K.O. Kondrat'eva⁴, A.O. Konradi²², L.B. Lazebnik², M.A. Livzan¹, A.G. Maliavin²², V.Iu. Mareev²⁰, I.V. Medvedeva²³, N.B. Mikhailova^{24, 25}, S.V. Moiseev¹⁵, O.L. Morozova¹⁵, D.A. Napalkov¹⁵, A.O. Nedoshivin²², A.V. Nelidova¹, G.I. Nechaeva¹, V.S. Nikiforov²⁶, A.V. Pisklakov¹, I.V. Poddubnaia⁶, S.V. Popov¹⁸, V.V. Ptushkin²⁷, A.P. Rebrov²⁸, E.V. Roitman^{5, 29}, R.I. Saifutdinov³⁰, T.Iu. Semiglazova⁴, V.I. Sovalkin¹, N.V. Sovetkina¹², V.P. Terent'ev³¹, G.F. Totchiev¹⁷, G.S. Tumian^{6, 32}, V.P. Tiurin⁸, M.M. Fedorin¹, T.V. Fofanova³, R.N. Shepel'¹¹³, A.V. Iagoda³³, S.S. Iakushin³⁴

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³National Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁴Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁷National Research University Belgorod State University, Belgorod, Russia;

⁸Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

⁹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

¹⁰Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

¹²City Geriatric Medico-Social Center, Saint Petersburg, Russia;

¹³National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

¹⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹⁵Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia;

¹⁶Moscow State Pedagogical University, Moscow, Russia;

¹⁷Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

¹⁸Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;¹⁹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;²⁰Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;²¹Tver State Medical University, Tver, Russia;²²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;²³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;²⁴Gorbacheva Research Institute of Paediatric Oncology, Haematology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;²⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;²⁶Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;²⁷Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;²⁸Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;²⁹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;³⁰Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;³¹Rostov State Medical University, Rostov, Russia;³²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;³³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;³⁴Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;³⁵National Medical Research Centre of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

✉ med@omsk-osma.ru

Abstract

Consensus Document "Management of treatment on the basis of adherence" developed by Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine along based on clinical guidelines of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine approved the XIV National Congress of physicians (Moscow, 20 November, 2019). The document is intended primarily to assess adherence to drug therapy, lifestyle modification, and medical support for patients who need long-term or permanent treatment. By the adherence to treatment, the authors of the document consolidated the compliance of the patient's behavior with the recommendations received from the doctor regarding medication, diet and other measures of lifestyle change. Insufficient adherence to treatment is a global problem. Assessing adherence as a basis for making medical decisions is a critical part of improving the quality of the health system. Predictions of treatment outcomes cannot be considered effective if individualized levels of adherence are not used to justify project planning and evaluation. In medical practice, quantitative assessment of adherence is preferred, universal for patients with various diseases and with the possibility of automated data entry and processing. Sections on medical interventions based on assessment of treatment adherence should be reflected in national clinical guidelines. These Joint Recommendations are based on these provisions.

Key words: adherence, quantitative assessment, drug therapy, medical support, lifestyle modification, treatment management.

For citation: Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. et al. Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document – Clinical recommendations. RSMSIM, SSGR, NATH, SEBN, GS RAS, RSH, RSP. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 9–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200078

Приверженность лечению: понятия и консолидированные положения

- (1) Под приверженностью лечению принято понимать степень соответствия поведения больного относительно рекомендаций, полученных от врача, в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни [1]. Оценка приверженности в качестве основы для последующего принятия врачебных решений является важным звеном повышения эффективности системы здравоохранения [2–4]. (Уровень доказательности: 2A)
- (2) Накапливается все больше доказательств, свидетельствующих, что приверженность лечению является намного более важным фактором, чем считалось раньше. Контроль терапии путем исследования проб крови и мочи на присутствие лекарственных препаратов демонстрирует очень низкий уровень лекарственной приверженности. Исследования, выполненные в общей популяции, показывают, что приверженность лечению, оцениваемая по регулярности обновления рецептов, у половины больных составляла менее 50% [5, 6]. (Уровень доказательности: 2A)
- (3) Прогнозы в отношении результатов и исходов лечения не могут быть признаны эффективными, если уровень приверженности лечению не используется для обоснования планирования и оценки проектов [7]. Оценка приверженности лечению позволяет избежать большого числа дорогостоящих обследований и процедур (включая интервенционное лечение), а также назначения ненужных лекарственных препаратов [8]. (Уровень доказательности: 2A)
- (4) Изменение приверженности лечению – непрерывный и динамичный процесс. Любая популяция пациентов может быть сегментирована в соответствии с уровнем готовности к выполнению рекомендаций [3, 4, 9–11]. (Уровень доказательности: 1B)
- (5) Исключительно важной задачей является оценка влияния терапевтических стратегий на приверженность

лечению и терапевтическую инертность в циркулярных исследованиях, в условиях реальной клинической практики. Результаты таких исследований относительно влияния терапии (в том числе комбинированной) на приверженность лечению, контроль параметров и исходы были бы очень значимы, поскольку в классических рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при наличии мотивации клинического персонала и пациентов и тщательного контроля проводимого лечения сделать это крайне сложно [12]. (Уровень доказательности: 2A)

- (6) Оценка приверженности лечению до настоящего времени выполнена в относительно небольшом количестве исследований по сравнению с количеством исследований различных препаратов и режимов терапии. В связи с этим доказательств, свидетельствующих о том, что устойчивое повышение приверженности лекарственной терапии может быть достигнуто с помощью современных ресурсов, мало. Это связано прежде всего с небольшой продолжительностью большинства исследований, их гетерогенностью и безупречным дизайном. Смогут ли доступные технологии значимо и долгосрочно улучшать результаты терапии, должно быть показано в адекватно спланированных исследованиях, основанных на дизайнах РКИ и циркулярной модели [13–15]. (Уровень доказательности: 2B)
- (7) Управление лечением на основании выявленного индивидуального уровня приверженности либо управление приверженностью лечению может иметь большее влияние на здоровье населения, чем улучшение специфического медицинского лечения [3, 7, 16, 17]. (Уровень доказательности: 2A)
- (8) Недостаточная приверженность лечению является глобальной проблемой современной медицины [1, 7]. Приверженность лечению больных, страдающих хроническими заболеваниями, является одним из важнейших факторов, обеспечивающих качество терапии и непо-

- средственно влияющих на прогноз [18–21]. (Уровень доказательности: 2A)
- (9) Все больше данных свидетельствует о том, что низкая приверженность лечению помимо врачебной инертности (отсутствие изменений в лекарственной терапии при недостижении контролируемого результата) является ведущей причиной неадекватного лечения [22–24]. (Уровень доказательности: 2A)
 - (10) Абсолютная приверженность лечению, т.е. стабильная на протяжении продолжительного либо неограниченного периода времени, при которой пациент точно соблюдает все медицинские рекомендации, регистрируется только в отдельных РКИ и циркулярных исследованиях и не является типичной для реальной медицинской практики [7, 25]. (Уровень доказательности: 2A)
 - (11) Общая приверженность лечению и ее отдельные составляющие могут быть прогнозируемы с достаточной степенью точности, на основе постоянно расширяющегося перечня предикторов и средств оценки и измерения приверженности [3, 4, 9, 13, 14, 26, 27]. (Уровень доказательности: 2A)
 - (12) Все известные методы изучения приверженности лечению (как прямые, так и не прямые) обладают методологическими либо технологическими недостатками [7, 17, 26]. (Уровень доказательности: 1A)
 - (13) Из основных методов оценки приверженности лечению (прямой вопрос; счет препаратов; измерение концентрации препаратов или их метаболитов в средах и биологических жидкостях организма человека; мониторинг визитов и вмешательств, электронное мониторирование; использование систем дистанционного контроля, анкетирование) наилучшим по соотношению трудозатраты/эффективность является анкетирование. Наиболее распространенный и рутинно применимый метод анкетирования – оценка приверженности лечению с помощью вопросников [1, 7]. (Уровень доказательности: 2B)
 - (14) В медицинской практике предпочтительны вопросники, позволяющие исследовать приверженность лечению количественно, применимые универсально у больных с различными заболеваниями и имеющие возможность автоматизированных ввода и обработки данных [3, 4, 17]. (Уровень доказательности: 2A)
 - (15) Ценность большинства стандартизированных вопросников невелика, тогда как другие методы, например, определение содержания препаратов в крови и моче, информативны, но не могут быть широко использованы [28–30]. Результаты применения вопросников нередко переоценивают приверженность лечению. Оценка приверженности лечению может стать лучше при появлении более дешевых и надежных методов выявления препаратов, которые можно применять в условиях повседневной практики [31]. Традиционное применение для оценки приверженности лечению вопросников «короткой шкалы» (например, MMAS-4, MMAS-8) несет серьезные ограничения в связи с высоким риском внесения пациентами заведомо ложных ответов (приводящим к существенному завышению результатов) [32–34] и, как следствие, низкой валидности тестов. В Российской Федерации единственным вопросником количественной оценки приверженности лечению по шкалам лекарственной терапии, медицинского сопровождения и модификации образа жизни, обладающим достаточным уровнем валидности и утвержденным в установленном порядке профессиональным общественным объединением, является КОП-25 [3, 4, 35]. (Уровень доказательности: 2B)
 - (16) При оценке приверженности лекарственной терапии приемлемым может считаться уровень не менее 75%, а оптимальным – не менее 80% [36–39]. (Уровень доказательности: 2B)
 - (17) Долгосрочная приверженность любому лечению низкая, вне зависимости от заболевания, и в большинстве случаев не превышает 50% от теоретически возможной. У большинства пациентов исходная приверженность лечению (или выполнению отдельных медицинских рекомендаций) с течением времени снижается [40–44] (Уровень доказательности: 1A)
 - (18) Недостаточная приверженность лечению опасна серьезными последствиями и является самостоятельным фактором, ухудшающим прогноз [40, 45, 46]. Следствие недостаточной приверженности лекарственной терапии и модификации образа жизни – ухудшение течения заболеваний и их прогноза при одновременном увеличении стоимости лечения [6, 47–52]. Основным недостатком мероприятий по изменению образа жизни является низкая приверженность ему с течением времени [53, 54]. Глобальные последствия недостаточной приверженности лечению: ухудшение здоровья и увеличение общих расходов на здравоохранение; влияние недостаточной приверженности лечению – растут по мере роста бремени хронических заболеваний [7]. (Уровень доказательности: 2A)
 - (19) Мероприятия, направленные на повышение приверженности лечению, в краткосрочной и среднесрочной перспективе обеспечивают значительную положительную отдачу инвестиций в первичную и вторичную профилактику. Вместе с тем специальные образовательные программы, направленные на повышение приверженности лечению, с течением времени снижают свою эффективность и в отдаленной перспективе малоэффективны или неэффективны [7, 25]. (Уровень доказательности: 2A)
 - (20) При хронических соматических заболеваниях доля больных, не приверженных лечению, составляет 20–60% [49, 55–57]. (Уровень доказательности: 2B)
 - (21) При сердечно-сосудистых заболеваниях недостаточная приверженность лекарственной терапии по сравнению с недостаточной уменьшает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%, а риск летальных исходов от любого заболевания – на 35–40% [58]. (Уровень доказательности: 1A)
 - (22) Преждевременная отмена лекарственной терапии и неадекватное следование рекомендациям являются наиболее частыми проявлениями низкой приверженности лечению. Более 30% пациентов самостоятельно отменяют назначенную терапию через 6 месяцев, а через 1 год – более 50% пациентов [59]. В течение последующих 12 месяцев после перенесенного коронарного события самостоятельно прекращают рекомендованную терапию 30%, а при артериальной гипертензии – более 60% пациентов, при этом половина из них в качестве главных причин указывают опасения «привыкания» (формирования зависимости) и прямого «вреда» от проводимой терапии [50, 55, 60]. Низкая приверженность назначенной терапии является частой причиной псевдорезистентности, которая выявляется у 50% пациентов при обследовании с помощью лабораторного мониторирования приема препаратов [61–63]. (Уровень доказательности: 2A)
 - (23) Предикторами достаточной приверженности лечению являются высшее образование [41], наличие группы инвалидности [64], старший возраст [39, 65, 66] и кратность приема препаратов. Однократный прием препаратов (в том числе в форме фиксированной комбинации) сопровождается значимо большей приверженностью лекарственной терапии, чем двукратный и многократный [67]. Максимальная приверженность лекарственной терапии больных с хроническими соматическими заболеваниями отмечается при однократном приеме препаратов [68, 69]. (Уровень доказательности: 1A)

- (24) Предикторами недостаточной приверженности лечению являются сложная или неудобная схема приема препаратов [40], увеличение стажа заболевания, ограниченность (недостаток) финансовых средств, недоверие врачу, недооценка тяжести состояния, отсутствие веры в успех лечения [64, 70–72], страх перед нежелательными эффектами лечения, низкий уровень образования, злоупотребление алкоголем [26, 64, 73, 74], хорошее самочувствие [75–77]. Хронические соматические заболевания без яркой симптоматики – предикторы недостаточной приверженности лекарственной терапии [34]. (Уровень доказательности: 2A)
- (25) У пожилых пациентов российской популяции ведущей причиной низкой приверженности лекарственной терапии являются развитие нежелательных эффектов и страх таковых [67]. (Уровень доказательности: 1A)
- (26) Степень приверженности лечению находится в обратной зависимости от сложности назначенного режима лечения. На приверженность лечению оказывает существенное влияние количество таблеток, назначенных пациенту в связи с проводимой терапией. Современные исследования свидетельствуют, что доля пациентов с низкой приверженностью лекарственной терапии, составляя менее 10% при назначении одной таблетки, увеличивалась до 20% при назначении двух таблеток, до 40% – при приеме трех таблеток и становилась крайне значительной, вплоть до полного отказа от лечения, если больному было назначено пять или более таблеток [13, 14, 61]. (Уровень доказательности: 2A)
- (27) Повышению приверженности лечению способствуют адаптация приема препаратов к привычкам пациента [78], предоставление доступных алгоритмов самоконтроля [79], использование специальных упаковок для дозирования препаратов, проведение мотивационных бесед, обеспечение передачи телеметрической информации из дома пациента, а также улучшение интеграции работников системы здравоохранения с вовлечением в процесс фармацевтов и медицинских сестер, при этом лучший результат дает сочетание этих способов [80, 81]. При лечении крайне важно применять адекватные терапевтические режимы, минимизируя нежелательные эффекты и используя препараты с однократным применением в течение суток, предпочтительно в виде фиксированных комбинаций [13, 14, 30, 82, 83]. (Уровень доказательности: 2A)
- (28) Несмотря на имеющиеся доказательства обратного, по-прежнему сохраняется тенденция к сосредоточению внимания на поиске проблем приверженности лечению, связанных только с пациентами, при относительном пренебрежении факторами, связанными с поставщиком услуг и системой здравоохранения [2, 7, 46, 65, 84, 85]. Отсутствие соответствия между готовностью лечиться – со стороны пациента и готовностью лечить – со стороны практикующего врача приводит к тому, что лечение часто назначают пациентам, которые не готовы следовать предложенному объему врачебных рекомендаций [11, 17, 86]. Стратегической целью системы качества в отношении приверженности лечению должна быть постоянная готовность медицинских работников к оценке у пациента приверженности лечению и представлению учитывающих это рекомендаций [10, 17]. (Уровень доказательности: 2B)

Критерии количественной оценки приверженности лечению

Значение показателя приверженности лечению: более 75%. Уровень приверженности лечению: «высокий». Оценка эффективности вмешательств: медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентов выполняться будут или скорее будут. (Уровень доказательности: 2B)

Значение показателя приверженности лечению: 50–75%. Уровень приверженности лечению: «средний». Оценка эффективности вмешательств: медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентов выполняться скорее будут, чем не будут. (Уровень доказательности: 2B)

Значение показателя приверженности лечению: менее 50%. Уровень приверженности лечению: «низкий». Оценка эффективности вмешательств: медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентов выполняться скорее не будут или не будут. (Уровень доказательности: 2B)

Комментарии. Критерии предназначены для вопросников количественной оценки приверженности лечению, включающих возможность одновременного определения приверженности по шкалам лекарственной терапии, медицинского сопровождения, модификации образа жизни и интегральной приверженности лечению [3, 4, 35]. При заболеваниях и состояниях, требующих длительной (постоянной) лекарственной терапии и/или медицинского сопровождения, в качестве приемлемого (достаточного) следует интерпретировать только количественно измеренный показатель приверженности, превышающий 75% от максимально возможного [36–39]. Иные полученные значения показателя по любой измеряемой шкале следует расценивать как недостаточные, поскольку это свидетельствует о высоком риске невыполнения действий пациентов, связанных с соответствующими медицинскими рекомендациями.

Прогноз эффективности медицинских вмешательств в зависимости от уровня приверженности лечению

Для прогноза эффективности медицинских вмешательств значения приверженности, полученные по соответствующей шкале у конкретного пациента, соотносят с диапазоном значений соответствующего уровня приверженности, определяя приверженность как высокую, среднюю или низкую. Выявленный уровень приверженности свидетельствует о наиболее вероятном варианте прогноза эффективности вмешательства. Указанное не исключает, что в отдельных случаях индивидуальные особенности конкретного респондента или неучтенные воздействия могут повлиять на фактическую эффективность вмешательств [2, 7, 11, 14, 17, 65, 84–87]. (Уровень доказательности: 2A)

Ожидаемая эффективность отдельных вмешательств в зависимости от уровня приверженности лекарственной терапии

Прием одного лекарственного препарата (фиксированной комбинации препаратов) 1 раз в день: вмешательство будет выполнено полностью либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено при высоком и среднем уровне приверженности; вмешательство будет выполнено скорее частично, чем полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено частично, чем не выполнено при низком уровне приверженности. (Уровень доказательности: 2B)

Прием одного лекарственного препарата (фиксированной комбинации препаратов) 2 раза в день: вмешательство будет выполнено полностью либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено при высоком уровне приверженности; вмешательство будет выполнено скорее частично, чем полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено частично, чем не выполнено при среднем уровне приверженности; вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью либо вмешательство будет не выполнено при низком уровне приверженности. (Уровень доказательности: 2B)

Прием одного лекарственного препарата (фиксированной комбинации препаратов) 3 раза в день либо чаще: вмешательство будет выполнено полностью либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не

Необходима коррекция привычной диеты и физических нагрузок; ограничения или отказа от нежелательных привычек не требуется: вмешательство будет выполнено полностью либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено, при высоком уровне приверженности; вмешательство будет выполнено скорее частично, чем полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено частично, чем не выполнено, при среднем уровне приверженности; вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью либо вмешательство будет не выполнено при низком уровне приверженности. (Уровень доказательности: 2B)

Необходима коррекция привычной диеты или физических нагрузок; необходимо ограничение нежелательных привычек: вмешательство будет выполнено полностью либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено, при высоком уровне приверженности; вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью либо вмешательство будет не выполнено при среднем и низком уровне приверженности. (Уровень доказательности: 2B)

Необходимы коррекция привычной диеты и физических нагрузок; необходимо ограничение нежелательных привычек: вмешательство будет выполнено полностью либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено, при высоком уровне приверженности; вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью либо вмешательство будет не выполнено при среднем и низком уровне приверженности. (Уровень доказательности: 2B)

Необходима коррекция привычной диеты или физических нагрузок; необходим отказ от нежелательных привычек: вмешательство будет выполнено полностью либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено, при высоком уровне приверженности; вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью либо вмешательство будет не выполнено при среднем и низком уровне приверженности. (Уровень доказательности: 2B)

Необходимы коррекция привычной диеты и физических нагрузок; необходим отказ от нежелательных привычек: вмешательство будет выполнено скорее частично, чем полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено частично, чем не выполнено, при высоком уровне приверженности; вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью либо вмешательство будет не выполнено при среднем и низком уровне приверженности. (Уровень доказательности: 2B)

Управление лечением: выбор лечебной стратегии в зависимости от прогноза эффективности медицинских вмешательств

Управление лечением с учетом выявленных уровней приверженности у конкретного пациента направлено на достижение максимально возможного результата медицинских вмешательств.

Выбор лечебной стратегии с учетом уровня приверженности лекарственной терапии

Высокий уровень приверженности лекарственной терапии: регулярный прием лекарственных средств до трех раз в сутки включительно значительно не снижает готовность пациента к лечению; лекарственные средства можно назначать в виде фиксированных или нефиксированных комбинаций либо в их сочетании; количество препаратов значительно не влияет на готовность пациента к лечению. (Уровень доказательности: 2B)

Средний уровень приверженности лекарственной терапии: регулярный прием лекарственных средств более двух раз в сутки значительно снижает готовность пациента к их

приему; лекарственные средства можно назначать в виде фиксированных или нефиксированных комбинаций; одномоментное назначение трех и более лекарственных средств значительно снижает готовность пациента к лечению. (Уровень доказательности: 2B)

Низкий уровень приверженности лекарственной терапии: способность соблюдать регулярный прием лекарственных средств один или более раз в сутки сомнительна; рекомендация о регулярном приеме лекарственных средств, с частотой два раза или более в сутки, неэффективна; лекарственные средства следует назначать в виде одного препарата или фиксированной комбинации препаратов; одномоментное назначение нескольких препаратов значительно снижает готовность пациента к их приему; существует дополнительный риск развития нежелательных эффектов при приеме препаратов, требующих длительного титрования доз и/или обладающих «синдромом рикошета» («синдромом отмены»). (Уровень доказательности: 2C)

Выбор лечебной стратегии с учетом уровня приверженности медицинскому сопровождению

Высокий уровень приверженности медицинскому сопровождению: рекомендации по самоконтролю пациентом состояния здоровья или его отдельных параметров эффективны; программу медицинского сопровождения следует основывать на оптимальной частоте плановых (в том числе профилактических) визитов, лабораторных и инструментальных исследований. (Уровень доказательности: 2B)

Средний уровень приверженности медицинскому сопровождению: рекомендации по самоконтролю пациентом состояния здоровья или его отдельных параметров умеренно эффективны или малоэффективны; программу медицинского сопровождения следует основывать на минимально необходимой частоте плановых офисных визитов, с ограничением выполняемых исследований по количеству. (Уровень доказательности: 2C)

Низкий уровень приверженности медицинскому сопровождению: рекомендации по самоконтролю пациентом состояния здоровья или его отдельных параметров малоэффективны или неэффективны; лекарственные средства следует назначать в виде одного препарата или фиксированной комбинации препаратов; одномоментное назначение нескольких препаратов значительно снижает готовность пациента к их приему; программу медицинского сопровождения следует основывать на обращениях «по требованию», связанных с изменением симптомов заболевания; профилактические визиты и визиты для планового обследования выполняться скорее не будут, чем будут, или не будут. (Уровень доказательности: 2C)

Выбор лечебной стратегии с учетом уровня приверженности модификации образа жизни

Высокий уровень приверженности модификации образа жизни: рекомендации по ограничению или отказу от нежелательных привычек (включая курение, употребление алкоголя, избыточное употребление пищи и т.д.) могут быть обширными и детализированными; рекомендации по коррекции привычной диеты (включая модификацию периодичности и структуры питания, отказ или уменьшение употребления отдельных продуктов и т.д.) и режима физических нагрузок (виды, частота, кратность) могут охватывать все стороны здоровья пациента. (Уровень доказательности: 2C)

Средний уровень приверженности модификации образа жизни: рекомендации по ограничению нежелательных привычек должны быть конкретными и лаконичными; рекомендации по полному отказу от таких привычек выполняться скорее не будут, чем будут, или не будут; рекомендации по коррекции привычной диеты, а также о видах, частоте и кратности физических нагрузок следует представлять в виде

конкретной лаконичной информации; указанные рекомендации в первую очередь должны относиться к заболеванию, наиболее значимому в отношении развития опасных осложнений, неблагоприятного прогрессирования или исхода. (Уровень доказательности: 2C)

Низкий уровень приверженности модификации образа жизни: рекомендации по ограничению нежелательных привычек целесообразно представлять в виде ограниченного перечня решений и действий, наиболее значимых для снижения жизнеугрожающего риска; полный или частичный отказ от нежелательных привычек маловероятен или невозможен; рекомендации по коррекции диеты и физических нагрузок должны быть конкретными и предельно краткими; общие рекомендации по коррекции привычной диеты и физических нагрузок неэффективны. (Уровень доказательности: 2C)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2 (4): 323. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
- Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Самих Е.Н. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмологические ведомости. 2010; 3 (4): 37–9. https://elibrary.ru/download/elibrary_15555091_58697945.pdf [Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Samih E.N. The reasons of low adherence in primary open-angle glaucoma patients treatment. *Ophthalmological journal*. 2010; 3 (4): 37–9. Available from: https://elibrary.ru/download/elibrary_15555091_58697945.pdf (in Russian).]
- Моисеев С.В. Как улучшить приверженность к двойной антитромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома. Клиническая фармакология и терапия. 2011; 4 (20): 34–40. https://elibrary.ru/download/elibrary_22622404_71748330.pdf [Moisseiev S.V. How to improve compliance to dual antithrombotic treatment after acute coronary syndrome? *Clin Pharmacol Ther* 2011; 20 (4): 34–40. https://elibrary.ru/download/elibrary_22622404_71748330.pdf (in Russian).]
- Николаев Н.А., Мартынов А.И., Бойцов С.А. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке результатов медицинских вмешательств. Мед. вестник Северного Кавказа. 2019; 2 (14): 283–301. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14072 [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Bojcov S.A. et al. The first Russian consensus on quantitative assessment of treatment outcome. *Medical news of North Caucasus* 2019; 2 (14): 283–301. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14072 (in Russian).]
- Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97
- Tiffe T, Wagner M, Rucker V et al. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Dis* 2017; 17: 276. DOI: 10.1186/s12872-017-0708-x
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003; 211. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf>
- Berra E, Azizi M, Capron A et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2016; 68: 297–306. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464
- Николаев Н.А. Пациентоориентированная антигипертензивная терапия: клинические рекомендации для практических врачей. Врач. 2016; 4: 82–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25934065> [Nikolaev N.A. Patient-oriented antihypertensive therapy: clinical guidelines for the practitioner. *The Doctor*. 2016; 4: 82–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25934065> (in Russian).]
- Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий. Рос. кардиологический журнал. 2019; 2: 64–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-64-69 [Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Contribution of anticoagulant therapy adherence to the risk of complications of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 2: 64–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-64-69 (in Russian).]
- Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Количественная оценка приверженности к лечению у больных фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2018; 90 (1): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh201890117-21 [Skirdenko Ju.P., Nikolaev N.A. Quantitative assessment of adherence to treatment in patients with atrial fibrillation in real clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (1): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh201890117-21 (in Russian).]
- Mancia G, Rea F, Cuspidi C et al. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens* 2017; 35: 225–33 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001181
- Николаев Н.А. Доказательная гипертензиология: количественная оценка результата антигипертензивной терапии. М.: Академия естествознания, 2008. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19544653> [Nikolaev N.A. Dokazatel'naya gipertenziologiya: kolichestvennaya ocenka rezul'tata antigipertenzivnoy terapii. M.: Akademiya estestvoznaniya, 2008. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19544653> (in Russian).]
- Николаев Н.А. Доказательная гипертензиология: пациентоориентированная антигипертензивная терапия. М.: Академия естествознания, 2015. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25268177> [Nikolaev N.A. Dokazatel'naya gipertenziologiya: pacientoorientirovannaya antigipertenzivnaya terapiya. M.: Akademiya estestvoznaniya, 2015. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25268177> (in Russian).]
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Клини. фармакология и терапия. 2018; 1 (27): 74–8. <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/rossijskij-universalnyj-oprosnik-kolichestvennoj-otsenki-priverzhennosti-k-lecheniyu-kop-25.pdf> [Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 27 (1): 74–8. <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/rossijskij-universalnyj-oprosnik-kolichestvennoj-otsenki-priverzhennosti-k-lecheniyu-kop-25.pdf> (in Russian).]
- Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий. Рос. кардиологический журнал. 2019; 24 (2): 64–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-64-69 [Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Contribution of anticoagulant therapy adherence to the risk of complications of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (2): 64–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-64-69 (in Russian).]
- Ickovics JR, Meisler AW. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (4): 385–91. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00041-3
- Kastrissios H, Suárez JR, Hammer S, Katzenstein D et al. The extent of non-adherence in a large AIDS clinical trial using plasma dideoxynucleoside concentrations as a marker. *AIDS* 1998; 12 (17): 2305–11. https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/1998/17000/the_extent_of_non_adherence_in_a_large_aids.12.aspx
- Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. Рос. кардиологический журн. 2020; 25 (3): 98–108. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3745 [Rotar O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N. et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3745. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3745 (in Russian).]
- Конрад А.О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2007; 6: 8–11. [Konrad A.O. Znachenie priverzhennosti k terapii v lechenii kardiologicheskikh zabolevanij. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2007; 6: 8–11. (in Russian).]
- Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819–24. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7
- Gale NK, Greenfield S, Gill P et al. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 59. <https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-12-59>
- Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011; 58: 804–10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176859
- Андреев К.А., Плиндер М.А., Сидоров Г.Г. и др. Основные тренды приверженности к лечению у кардиологических больных. Современные проблемы науки и образования. 2018; 3: 36–6. https://rae.ru/pdf/bookspno_volume_3.pdf [Andreev K.A., Plinder M.A., Sidorov G.G. et al. Osnovnye trendy priverzhennosti k lecheniyu u kardiologicheskikh bol'nyh. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 3: 36–6. https://rae.ru/pdf/bookspno_volume_3.pdf (in Russian).]
- Skirdenko Ju.P., Zhrebilov V.V., Nikolaev N.A. Predictors of adherence to treatment in patients with atrial fibrillation. *Intern J Appl Fundam Res* 2016; 5. www.science-sd.com/467-25081
- Ионов М.В., Звартану Н.Э., Дубинина Е.А. и др. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Ч. 3. Валидация, оценка надежности и чувствительности. Рос. кардиологический журн. 2020; 25 (3): 109–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3438 [Ionov M.V., Zvartanu N.E., Dubinina E.A. et al. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part 3. Validation, responsiveness and reliability assessment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3438. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3438 (in Russian).]
- Bakris GL, Lindholm LH, Black HR et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56: 824–30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156976

29. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet* 2012; 380: 591–600. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60825-3
30. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–7. DOI: 10.1136/bmj.39553.670231.25
31. Burnier M. Managing "resistance": is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 439–43. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000045
32. Жеребилов В.В., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Гендерные особенности приверженности к лечению у больных стабильной стенокардией. *Международ. журнал экспериментального образования*. 2016; 4 (3): 509–10. <https://www.expeducation.ru/pdf/2016/4-3/9868.pdf> [Zherebilov V.V., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Gendernye osobennosti priverzhennosti k lecheniyu u bol'nyh stabil'noy stenokardiei. *International Journal of Experimental Education*. 2016; 4 (3): 509–10. <https://www.expeducation.ru/pdf/2016/4-3/9868.pdf> (in Russian).]
33. Жиленко О.М., Кукенгермер В.С., Нейфельд М.С., Скирденко Ю.П. Приверженность к лечению у больных хронической сердечной недостаточностью. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017; 5: 37–40. <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1033> [Zhilenko O.M., Kukengemer V.S., Neifeld M.S., Skirdenko Yu.P. Priverzhennost' k lecheniyu u bol'nyh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki*. 2017; 5: 37–40. <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1033> (in Russian).]
34. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шкала Мориско-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (1): 63–5. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65 [Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (1): 63–5. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65 (in Russian).]
35. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. *Качественная клиническая практика*. 2016; 1: 50–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26375081> [Nikolayev N.A., Skirdenko Y.P., Zherebilov V.V. Quantitative assessment of adherence to treatment in clinical medicine: protocol, procedure, interpretation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016; 1: 50–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26375081> (in Russian).]
36. Ефремова Е.В., Мензоров М.В., Сабитов И.А. Приверженность к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. *Клин. медицина*. 2015; 9: 20–2. <https://cyberleninka.ru/article/n/priverzhennost-lecheniyu-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-v-usloviyah-komorbidnosti> [Efremova E.V., Menzorov M.V., Sabitov I.A. Treatment compliance in patients with chronic heart failure and comorbidities. *Klin. med.* 2015; 93 (9): 20–4. <https://cyberleninka.ru/article/n/priverzhennost-lecheniyu-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-v-usloviyah-komorbidnosti> (in Russian).]
37. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119 (23): 3028–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986
38. Hwang SL, Liao WC, Huang TY. Predictors of quality of life in patients with heart failure. *Jpn J Nurs Sci* 2014; 11 (4): 290–8.
39. Levine DA, Morgenstern LB, Langa KM et al. Recent trends in cost-related medication nonadherence among stroke survivors in the United States. *Ann Neurol* 2013; 73 (2): 180–8. DOI: 10.1002/ana.23823
40. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Ответственный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (2): 13–6. https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-02-2014/otechestvennyy-oprosnik-priverzhennosti-terapii-aprobatsiya-i-primenenie_v_ambulatornoy_praktike/ [Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D. et al. National questionnaire of treatment compliance: testing and application in outpatient practice. *System Hypertension*. 2014; 11 (2): 13–6. https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-02-2014/otechestvennyy-oprosnik-priverzhennosti-terapii-aprobatsiya-i-primenenie_v_ambulatornoy_praktike/ (in Russian).]
41. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Справочное руководство по диагностике и лечению. М.: Ремедиум, 1999. [Arabidze G.G., Belousov Yu.B., Karpov Yu.A. Arterial'naya gipertoniya. *Spravochnoe rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu*. Moscow: Remedium, 1999 (in Russian).]
42. Журавская Н.Ю. Изучение приверженности лекарственной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших мозговой инсульт. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Zhuravskaya N.Yu. Izuchenie priverzhennosti lekarstvennoy terapii bol'nyh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami, perenessih mozgovoy insult. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2015 (in Russian).]
43. Aliotta SL, Vlasnik Jon J, DeLor Bonnie. Enhancing Adherence to Long-Term Medical Therapy: A New Approach to Assessing and Treating Patients. *Advances Ther* 2004; 21 (4): 214–31. DOI: 10.1007/BF02850154
44. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295
45. Driving Therapy Adherence for Improved Health Outcomes. A Manifesto for the European Elections 2019. http://www.seniorinternationalhealthassociation.org/wp-content/uploads/2015/05/SIHA_Manifesto_Booklet_Online-version_without-sign_spread.pdf
46. World Health Organization. Secondary prevention of non-communicable disease in low and middle-income countries through community-based and health service interventions. 2002. www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
47. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (9): 1331–6. DOI: 10.1345/aph.1A333
48. Misdrati D, Llorca PM, Lançon C, Bayle FJ. Compliance in schizophrenia: predictive factors, therapeutic considerations and research implications. *Encephale* 2001; 28 (3): 266–72. <https://europepmc.org/article/med/12091789>
49. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353 (5): 487–97. DOI: 10.1056/nejm200511033531819
50. Rodgers PT, Ruffin DM. Medication nonadherence: Part II – A pilot study in patients with congestive heart failure. *Manag Care Interface* 1998; 11 (9): 67–9. <https://europepmc.org/article/med/10187590>
51. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med* 2003; 114 (8): 625–30. DOI: 10.1016/S0002-9343(03)00132-3
52. Senst BL, Achusim LE, Genest RP et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 (12): 1126–32. DOI: 10.1093/ajhp/58.12.1126
53. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR et al. Trials for the Hypertension Prevention Research G. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1–11. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.868.1085&rep=rep1&type=pdf>
54. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839–46. DOI: 10.1001/jama.279.11.839
55. Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 5 (7): 567–73. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-5-57-61 [Puchinyan N.F., Dovgalevskiy Ya.P., Dolotovskaya P.V., Furman N.V. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. *Rational Pharmacother Card*. 2011; 7 (5): 567–73. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-5-57-61 (in Russian).]
56. Claxton AJ, Cramer J, Pierce CA. Systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23 (8): 1296–310. DOI: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
57. Waerber B, Leonetti G, Kolloch R, McInnes GT. Compliance with aspirin or placebo in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 1999; 17 (7): 1041–5. https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/1999/17070/Compliance_with_aspirin_or_placebo_in_the_22.aspx
58. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120 (16): 1598–605. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299
59. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125: 882–7.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013
60. Benson J, Britten N. Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study. *BMJ* 2003; 326 (7402): 1314–5. DOI: 10.1136/bmj.326.7402.1314
61. Gupta P, Patel P, Strauch B et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension* 2017; 70: 1042–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631
62. Jung O, Gechter JL, Wunder C et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286
63. Tomaszewski M, White C, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100: 855–61. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305063
64. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2003; 4: 59–66. <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/301> [Hohlov A.L., Lisenkova L.A., Rakov A.A. Analiz faktorov, opredelyayushchih priverzhennost' k antigipertenzivnoy terapii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003; 4: 59–66. <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/301> (in Russian).]
65. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328 (7433): 204. DOI: 10.1136/bmj.37967.374063.EE
66. Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU), "Targeting Adherence", May 2008. <https://www.pgeu.eu/en/policy/5-adherence.html>

67. Фесенко Э.В., Коновалов Я.С., Аксенов Д.В., Перелыгин К.В. Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2011; 22 (16/1): 95–9. https://elibrary.ru/download/elibrary_17439814_84905831.pdf [Fesenko E.V., Kononov Ya.S., Aksenov D.V., Perelygin K.V. Sovremennye problemy obespecheniya priverzhennosti pacientov pozhilogo vozrasta s serdechno-sosudistoy patologiej k farmakoterapii. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya. 2011; 22 (16/1): 95–9. https://elibrary.ru/download/elibrary_17439814_84905831.pdf (in Russian).]
68. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm* 2012; 18 (7): 527–39. DOI: 10.18553/jmcp.2012.18.7.527
69. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane database Syst Rev* 2010; 3: CD004371. DOI: 10.1002/14651858.CD004371.pub2
70. Алексеева Т.С., Огарков М.Ю., Скрипченко А.Е., Янкин М.Ю. Факторы, влияющие на приверженность к модификации образа жизни в организованной популяции. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 19–22. https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-02-2013/factory_vliyayushchie_na_priverzhennost_k_modifikatsii_obraza_zhizni_v_organizovannoy_populyatsii/ [Aleksyeva T.S., Ogarkov M.Yu., Skripchenko A.E., Yankin M.Yu. Factors influencing compliance with lifestyle modification in an organized population. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (2): 19–22. https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-02-2013/factory_vliyayushchie_na_priverzhennost_k_modifikatsii_obraza_zhizni_v_organizovannoy_populyatsii/ (in Russian).]
71. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М. и др. от имени Комитета экспертов. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению. Терапия. 2018; 5: 11–32. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.11-32 [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Drapkina O.M. et al. The First Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment. *Therapy*. 2018; 5: 11–32. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.11-32 (in Russian).]
72. Николаев Н.А., Скиренко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 609–14. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614 [Nikolaev N.A., Skirdenko Y.P., Bunova S.S., Ershov A.V. Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (5): 609–14. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614 (in Russian).]
73. Погосова Г.В. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – ключевое снижение сердечно-сосудистой смертности. Кардиология. 2007; 3: 79–84. https://www.researchgate.net/profile/Nana-Goar-Pogosova/publication/6335831_Compliance_to_treatment_of_arterial_hypertension_and_ischemic_heart_disease_-_Key_condition_of_lowering_of_cardiovascular_mortality/links/5770d3d008ae6219474882ca/Compliance-to-treatment-of-arterial-hypertension-and-ischemic-heart-disease-Key-condition-of-lowering-of-cardiovascular-mortality.pdf [Pogosova G.V. Compliance to treatment of arterial hypertension and ischemic heart disease – Key condition of lowering of cardiovascular mortality. *Kardiologiya*. 2007; 3: 79–84. https://www.researchgate.net/profile/Nana-Goar-Pogosova/publication/6335831_Compliance_to_treatment_of_arterial_hypertension_and_ischemic_heart_disease_-_Key_condition_of_lowering_of_cardiovascular_mortality/links/5770d3d008ae6219474882ca/Compliance-to-treatment-of-arterial-hypertension-and-ischemic-heart-disease-Key-condition-of-lowering-of-cardiovascular-mortality.pdf (in Russian).]
74. Jokisalo E, Enlund H, Halonen P et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press* 2003; 12 (1): 49–55. <https://europepmc.org/article/med/12699136>
75. Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Влияние внутренней картины болезни, копинг-стратегий и самоотношения пациенток, перенесших инфаркт миокарда, на регулярность и приверженность к длительной терапии ишемической болезни сердца. Современные исследования социальных проблем. 2012; 1: 1169–90. <file:///C:/Users/Usere/Downloads/vliyanie-vnutrenney-kartin-bolezni-koping-strategy-i-samoотношения-patsientok-perenessih-infarct-miokarda-na-regulyarnost-i-priverzhennost-k-dlitelnoy-terapii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa.pdf> [Strokova E.V., Naumova E.A., Schwartz Yu.G. Influence of an internal picture of illness, coping-strategies and the self-relation of the patients after myocardial infarction on adherence to long treatment of coronary artery disease and its regularity. *Modern Studies of Social Issues*. 2012; 1: 1169–90. <file:///C:/Users/Usere/Downloads/vliyanie-vnutrenney-kartin-bolezni-koping-strategy-i-samoотношения-patsientok-perenessih-infarct-miokarda-na-regulyarnost-i-priverzhennost-k-dlitelnoy-terapii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa.pdf> (in Russian).]
76. Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Динамика аффективных расстройств на фоне длительного приема аторвастатина, отношение к болезни и приверженность к лечению статин-ом пациентов с высоким риском развития ИБС. Современные проблемы науки и образования. 2011; 6: 18. <https://science-education.ru/pdf/2011/6/69.pdf> [Strokova E.V., Naumova E.A., Shvarts Yu.G. Dynamics of affective disorders during long-term atorvastatin taking, patients relation to illness and adherence to statin therapy of patients with high risk of manifestation of coronary artery disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2011; 6: 18. <https://science-education.ru/pdf/2011/6/69.pdf> (in Russian).]
77. Тарасенко Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность к длительному лечению и факторы, на нее влияющие. Фундаментальные исследования. 2007; 9: 57–8. https://elibrary.ru/download/elibrary_12956141_66110970.pdf [Tarasenko E.V., Naumova E.A., Shvarts Yu.G. Priverzhennost' k dlitel'nomu lecheniyu i faktory na nee vliyayushchie. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007; 9: 57–8. https://elibrary.ru/download/elibrary_12956141_66110970.pdf (in Russian).]
78. Conn VS, Ruppar TM, Chase JA et al. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 94. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-015-0606-5>
79. Parati G, Omroni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010; 15: 285–95. DOI: 10.1097/MBP.0b013e328340c5e4
80. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The effect of selfmonitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1209–21. DOI: 10.1093/ajh/hpv008
81. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (3): 137–43. [Konradi A.O., Polunichyeva E.V. Nedostatochnaya priverzhennost' k lecheniyu arterial'noy gipertenzii: prichiny i puti korrektsii. *Arterial'naya gipertenziya*. 2004; 10 (3): 137–43. (in Russian).]
82. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliciren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 127–33. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02616.x
83. Lowy A, Munk VC, Ong SH et al. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 41–53. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02569.x
84. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Мед. вестник Северного Кавказа. 2018; 1.2 (13): 259–71. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14072 [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Drapkina O.M. et al. The first Russian consensus on quantitative assessment of treatment outcome. *Medical news of North Caucasus*. 2018; 1.2 (13): 259–71. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14072 (in Russian).]
85. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011; Прил. 5:72. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-5 [Marcevic S.Yu., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N. et al. Effektivnost' i bezopasnost' lekarstvennoy terapii pri pervichnoy i vtorichnoy profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Rekomendacii VNOK*, 2011. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011; 7 (5): 2–72. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-5 (in Russian).]
86. Скиренко Ю.П., Устнов А.В., Жеребилов В.В., Николаев Н.А. Приверженность к лечению как новый фактор выбора оральных антикоагулянтов у носителей мутаций системы гемостаза больных фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (5): 494–502. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-494-502 [Skirdenko Y.P., Shustov A.V., Zherebilov V.V., Nikolayev N.A. Treatment Adherence as a New Choice Factor for Optimization of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Hemostatic Gene Polymorphisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (5): 494–502. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-494-502 (in Russian).]
87. Скиренко Ю.П., Николаев Н.А. Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (2): 199–205. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-16 [Skirdenko Y.P., Nikolaev N.A. Algorithm for the Choice of Anticoagulant for Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16 (2): 199–205. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-16 (in Russian).]

Сердечно-сосудистая патология и COVID-19: кратко о главном

С.В. Недогода✉

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

✉ nedogodasv@rambler.ru

Аннотация

В ситуации пандемии COVID-19 особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые широко распространены в популяции. Сочетание COVID-19 и ССЗ создает дополнительные сложности в диагностике, определении тактики терапии, порядке маршрутизации пациентов. Ситуация осложняется дефицитом информации, зачастую противоречивыми данными и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики. Настоящий обзор посвящен наиболее важным аспектам, касающимся сочетания ССЗ и COVID-19. Рассмотрены механизмы патологического влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, эпидемиологические аспекты сочетания данных патологий в разрезе влияния на смертность пациентов, влияние коморбидной патологии на прогноз пациентов с COVID-19 в сравнении с другими респираторными вирусными заболеваниями, патоморфологические особенности изменения тканей при COVID-19, а также побочные эффекты, которые могут возникать со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании препаратов для лечения пациентов с COVID-19. Помимо этого, обсуждены безопасность и целесообразность терапии статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II или другими блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на исходы у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, респираторная вирусная инфекция, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препараты для лечения COVID-19, патологоанатомическое исследование.

Для цитирования: Недогода С.В. Сердечно-сосудистая патология и COVID-19: кратко о главном. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 19–21. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200157

Review

Cardiovascular pathology and COVID-19: briefly on the main

Sergei V. Nedogoda✉

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ nedogodasv@rambler.ru

Abstract

In the COVID-19 pandemic situation, patients with cardiovascular disease (CVD), which are prevalent in the population, form a special risk group. The combination of COVID-19 and CVD provides additional challenges for the diagnosis, choosing treatment tactics and routing of patients. The situation is complicated by a lack of information, often conflicting data and the extremely importance of resolving a number of issues for clinical practice. This review focuses on the most important aspects of the combination of CVD and COVID-19. The mechanisms of the pathological effect of COVID-19 on the cardiovascular system, the epidemiological aspects of combining these pathologies in terms of the effect on patient mortality, the effect of comorbid pathology on the prognosis of patients with COVID-19 in comparison with other respiratory viral diseases, the pathomorphological features of tissue changes with COVID 19, as well as side effects that may occur on the part of the cardiovascular system when using drugs to treat patients with COVID-19. In addition, the safety and feasibility of treatment with statins, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, or other renin-angiotensin system blockers for outcomes in patients with COVID-19 were discussed.

Key words: cardiovascular diseases, COVID-19, respiratory viral infection, inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, drugs for the treatment of COVID-19, pathoanatomical study.

For citation: Nedogoda S.V. Cardiovascular pathology and COVID-19: briefly on the main. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 19–21. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200157

Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и коронавирусной инфекции (COVID-19) существенно осложняет ведение пациентов в условиях реальной клинической практики в связи с постоянно нарастающим и быстро обновляющимся объемом медицинской информации

по этой проблеме, отсутствием классической доказательной базы по диагностике и лечению такой коморбидности.

На сегодняшний день существует несколько постоянно обновляемых ресурсов по болезням системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 (например,

Таблица 1. Влияние коморбидной патологии на смертность при респираторной вирусной инфекции

	Частота при COVID-19 (США/Китай), %	Частота в общей популяции (США/Китай), %	COVID-19 [3, 6]	Грипп [5]	SARS [4]	MERS [2]
Географический регион			Китай	Весь мир	Гонконг	Ближний Восток и Европа
Число пациентов			44 672	610 782	115	637
Общая смертность			2,3%	0,1%	10%	35%
Сахарный диабет	10,9/5,3	9,8/10,9	↑OP 9,07	↑OP 0,59	↑OP 4,6	—
Артериальная гипертензия	—/12,8	45,6/23,2	↑OP 7,39	↑OP 3,53	—	—
ССЗ*	9,0/4,2	9,0/3,7	↑OP 13,63	↑OP 1,97	↑OP 9,2	—
Ожирение	48,3/—	31,2/11,9	—	↑OP 2,74	—	—
Хроническая патология легких	9,2/2,4	5,98,6	↑OP 7,74	↑OP 1,80	—	—
Онкологические заболевания	—	—	↑OP 6,88	↑OP 2,67	—	—

Примечание. OP – относительный риск; «—» – нет данных.

*Цереброваскулярная патология, острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность.

Таблица 2. Патология CCC и ее частота в связи с COVID-19		
Манифестация патологии	Частота	Механизм возникновения
Повышение тропонина I*	8–12%	Очень плохой прогностический признак • Прямое повреждающее действие на миокард • Системное воспаление • Недостаточное обеспечение кислородом • Ятрогенные причины
Острый коронарный синдром	7,2%	• Разрыв бляшки из-за воспаления (increased shear stress) • Обострение существовавшей ишемической болезни сердца
Острое повреждение миокарда [8]	1% среди выживших и 59% среди умерших	• Прямое повреждающее действие на миокард • Системное воспаление • Недостаточное обеспечение кислородом • Ятрогенные причины
Сердечная недостаточность [9]	12% среди выживших и 52% среди умерших	• Любая из перечисленных причин • Повышенные метаболические потребности на фоне предшествующей патологии могут привести к острой декомпенсации
Нарушения ритма [10]	16,7% в среднем, 44,4% при тяжелом течении, 8,9% при легком течении	• Могут быть тахи- или брадиаритмии, но причины не ясны
*Неспецифический термин, наиболее часто под ним подразумевают повышение тропонина I миокарда выше 99-го персентилля от референтного значения нормы.		

Таблица 3. Изменения со стороны легких, сердца и сосудов при патологоанатомическом исследовании умерших пациентов от COVID-19, MERS и SARS			
Вирус	Легкие	Сердце	Сосуды
COVID-19	Альвеолярный экссудат, интерстициальная воспалительная инфильтрация и фиброз, образование гиалиновых мембран. Положительная ПЦР на SARS-CoV-2. В ткани обнаружен вирус [11]. Двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с клеточными экссудатами, десквамация пневмоцитов и образование гиалиновой мембраны, отек легких, интерстициальная мононуклеарная воспалительная инфильтрация [12]. Диффузное альвеолярное повреждение, образование гиалиновой мембраны и спадение сосудов, воспалительная клеточная инфильтрация, очаговое интерстициальное утолщение, большая площадь внутриальвеолярного кровоизлияния и образование внутриальвеолярного кластера фибрина. Положительный ПЦР-анализ на SARS-CoV-2 у 1/3 пациентов. В ткани обнаружен вирус [13]. Плевральный выпот, двусторонний отек легких, очаговые геморрагии, диффузное альвеолярное повреждение, лимфоцитарная инфильтрация, гиалиновая мембрана и фибрин [14]	Гипертрофия миокарда и мультифокальный некроз, интерстициальная воспалительная инфильтрация. Отрицательная ПЦР на SARS-CoV-2 [11, 12]. Разные степени очагового отека, интерстициальный фиброз и гипертрофия миокарда; воспалительной инфильтрации нет. Положительный ПЦР-анализ на SARS-CoV-2 у 1/2 пациентов (у пациентов с повышенным уровнем тропонина) [13]. Выпот в перикарде, кардиомиегалия с дилатацией правого желудочка, рассеянный некроз миоцитов [14]	Диффузный гиалиновый тромбоз микроциркуляторного русла во всех органах [11]. Фибриноидный некроз мелких сосудов легких [13]. Тромбоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация мелких сосудов легких [14]
MERS	Диффузное альвеолярное повреждение с обнажением бронхиолярного эпителия, заметными гиалиновыми мембранами, альвеолярными отложениями фибрина [15]. Образование гиалиновых мембран, диффузное альвеолярное повреждение, паренхиматозный некроз. В ткани обнаружен вирус [16]	Диффузная гипертрофия миоцитов, пятнистый фиброз [15]. Нет значительной воспалительной инфильтрации [16]	Субэндотелиальная воспалительная инфильтрация интерстициальных артерий легкого [16]
SARS	Отек и гомогенное фибринозное утолщение альвеолярных стенок, десквамация пневмоцитов; экссудат в альвеолярном пространстве, образование гиалиновых мембран; воспалительная инфильтрация. Положительный ПЦР-анализ на SARS-CoV-1 у всех пациентов [17]. Обширная консолидация, отек легких, геморрагический инфаркт, десквамативный альвеолит и бронхит, экссудация, образование гиалиновой мембраны, очаговый некроз. В ткани обнаружен вирус [18]. Диффузное альвеолярное повреждение. Положительная ПЦР с обратной транскрипцией на SARS-CoV-1 у 9/13 пациентов [19]	Атрофия сердечной мышцы, отложение липофусцина в цитоплазме, пролиферация интерстициальных клеток и лимфоцитов [17]. Стромальный отек миокарда, воспалительная инфильтрация, гиалиновая дегенерация и лизис сердечной мышцы [18]. Положительный ПЦР-анализ на наличие в ткани SARS-CoV-1 у 7/18 пациентов [19]	Фиброзные тромбы в легочных сосудах [17]. Диффузная воспалительная инфильтрация стенок сосудов, отечные эндотелиальные клетки, фибриноидный некроз вен во многих органах, смешанные тромбы в мелких венах и гиалиновые тромбы в микрососудах [18]
Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.			

Материалы по диагностике и лечению пациентов с ССЗ в условиях пандемии COVID-19, разрабатываемые Российским обществом кардиологов).

В предлагаемом обзоре хотелось бы кратко остановиться на наиболее важных аспектах, касающихся сочетания ССЗ и COVID-19.

Как влияет COVID-19 на сердечно-сосудистую систему?

Основными механизмами патологического влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему (ССС) являются:

- провоспалительный статус («цитокиновый шторм»);
- прокоагулянтный статус;

- гипоксия в связи с респираторным дистресс-синдромом;
- непосредственное повреждающее действие на сосуды и миокард;
- гиперактивация симпатoadренальной системы.

Как влияет COVID-19 на смертность при коморбидной патологии?

В табл. 1 представлены сравнительные данные о влиянии разных вирусов на смертность в зависимости от сопутствующей патологии [1–6]. Как видно из представленных данных, именно при сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию, и сахарном диабете имеется наибольшее повышение риска смертности.

Таблица 4. Возможные побочные эффекты со стороны ССС при использовании препаратов для COVID-19		
Терапия	Возможный побочный эффект	Частота, %
Рибавирин	• Анемия	>10
	• Тахикардия	1–10
Лопинавир/ ритонавир	• Инфаркт миокарда	0,1–1
	• Кардиомиопатия, аритмии	<0,1
	• Гипо- или гипертензия	1–10
	• Васкулит	<0,1
	• Взаимодействие с антикоагулянтами	
Хлорохин/ гидроксихлорохин	• Гипертензия	1–10
	• Тромбоз глубоких вен	0,1–1
	• Ишемические события	0,1–1
	• Атриовентрикулярная блокада	0,1–1
	• Повышение концентрации амиодарона	
Метилпреднизолон	• Удлинение QT	?
	• Взаимодействие с антикоагулянтами, дезагрегантами, статинами	?
	• Задержка жидкости	?
	• Электролитные нарушения	?
Биоаналоги (тоцилизумаб, экулизумаб, бевацизумаб)	• Гипертензия	1–10
	• Брадикардия	?
	• Атриовентрикулярная блокада	?
Иммунодепрессанты	• Гипертензия	?
	• Удлинение QT	?
Азитромицин	• Взаимодействие с антикоагулянтами, дезагрегантами, статинами	?
	• Гипотензия	?
Интерфероны	• Ишемия миокарда	?

Какая патология ССС возникает при COVID-19?

В табл. 2 представлены патология ССС и частота ее возникновения в связи с COVID-19 [7].

Какие изменения со стороны легких, сердца и сосудов обнаруживают при патологоанатомическом исследовании умерших пациентов от COVID-19?

В табл. 3 представлены патологические изменения со стороны ССС и легких в случае смерти от COVID-19.

Какие побочные эффекты со стороны ССС могут возникать при использовании препаратов для лечения пациентов с COVID-19?

В табл. 4 представлены возможные побочные эффекты со стороны ССС при использовании препаратов для COVID-19.

Как влияют сердечно-сосудистые препараты на смертность пациентов с COVID-19?

До недавнего времени не было клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангио-

тензина II или другими блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на исходы у пациентов с COVID-19 или у пациентов с COVID-19, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами. Однако в недавней публикации [21] было показано, что частота приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов была достоверно выше в группе выживших пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Материалы по диагностике и лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях пандемии COVID-19. https://scardio.ru/materialy_po_diagnostike_i_lecheniyu_pacientov_s_serdechnososudistymi_zabolevaniyami_v_usloviyah_pandemii_covid19/ [Materialy po diagnostike i lecheniyu patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v usloviakh pandemii COVID-19. https://scardio.ru/materialy_po_diagnostike_i_lecheniyu_pacientov_s_serdechnososudistymi_zabolevaniyami_v_usloviyah_pandemii_covid19/ (in Russian).]
2. Kang Y et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. Heart 2020.
3. Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2016; 49: 129–33.
4. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). China, 2020. China CDC Weekly 2020; 2: 113–22.
5. Chan JWM et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). Thorax 2003; 58 (8): 686–9.
6. Mertz D et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013; 347: f5061.
7. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
8. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes Metab Syndr 2020.
9. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020; 1.
10. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020.
11. Wang D et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323 (11): 1061–9.
12. Yao XH et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. Zhonghua bing li xue za zhi. 2020; 49: E009.
13. Xu Z et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8 (4): 420–2.
14. Tian S et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. Modern Pathology 2020; p. 1–8.
15. Fox SE et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. Med Rxiv 2020.
16. Ng D. L. et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. Am J Pathol 2016; 186 (3): 652–8.
17. Alsaad KO et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. Histopathology 2018; 72 (3): 516–24.
18. Lang ZW et al. A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). Pathology 2003; 35 (6): 526–31.
19. Ding Y et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. J Pathol 2003; 200 (3): 282–9.
20. Farcas GA et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. J Infect Dis 2005; 191 (2): 193–7.
21. Mehra MR et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ, засл. врач РФ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Sergei V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Острые респираторные вирусные инфекции и сердце

А.А. Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – самая распространенная группа заболеваний, объединяющая грипп, коронавирусную, аденовирусную и другие инфекции. Существует прямая зависимость между подъемом заболеваемости ОРВИ и увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркт миокарда, миокардит, аритмии, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Наиболее подвержены отрицательному воздействию на сердечно-сосудистую систему при ОРВИ больные с ишемической болезнью сердца, нарушениями мозгового кровообращения, гипертонической болезнью, сахарным диабетом. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызываемые ОРВИ, не всегда имеют выраженную клиническую симптоматику. Их проявление (клинические симптомы, расширение полостей сердца, гемодинамические расстройства) может быть отсроченным, нарастать в течение недель или нескольких месяцев. Своевременное выявление кардиальной патологии, развившейся в непосредственной связи с перенесенным ОРВИ, зависит от работы участковых терапевтов, врачей общей практики. Во всех случаях вновь возникших диспноэ, кардиалгии, аритмии необходимо назначение дополнительных методов обследования (электрокардиография, маркеры повреждения миокарда, натрийуретические пептиды), позволяющих подтвердить или исключить вовлеченность миокарда и определить тактику дальнейшего ведения. Патология миокарда и ее генез во многих случаях становятся очевидными только при динамическом наблюдении.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, миокардит.

Для цитирования: Кириченко А.А. Острые респираторные вирусные инфекции и сердце. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 22–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200136

Review

Acute respiratory viral infections and heart

Andrei A. Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Acute respiratory viral infections (ARI) is the most widespread group of infections that includes flu, coronavirus, adenovirus, and other infections. There is a direct correlation between increase in ARI incidence and increase of incidence of cardiovascular disorders such as acute myocardial infarction, myocarditis, arrhythmia, cardiac insufficiency, pulmonary artery thromboembolism, and disseminated intravascular clotting. Patients with ischemic heart disease, cerebrovascular disease, arterial hypertension, and diabetes mellitus are most vulnerable to ARI negative impact on cardiovascular system. Changes of cardiovascular system caused by ARI are not always clinically evident. Their manifestation (clinical symptoms, cardiac cavity dilatation, hemodynamics disorders) may be postponed, may increase for several weeks or months. Timely diagnosis of cardiac pathology that developed in association with previous ARI depends on general practitioners and family doctors. All cases of development of dyspnoea, cardialgia, or arrhythmia are indications for additional examination tests performance (electrocardiography, cardiac injury markers, natriuretic peptides) that will allow to confirm or exclude myocardium involvement and define management strategy. In many cases presence of myocardium pathology and its genesis become evident only in follow-up.

Key words: acute respiratory viral infection, cardiovascular disorders, myocarditis.

For citation: Kirichenko A.A. Acute respiratory viral infections and heart. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 22–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200136

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – самая распространенная в мире группа заболеваний (90–95% случаев всех инфекционных заболеваний), объединяющая грипп, респираторно-синцитиальную, коронавирусную, аденовирусную и другие инфекции, вызывающие катаральное воспаление преимущественно верхних дыхательных путей [1].

В Российской Федерации ежегодно ОРВИ переболевает около 1/5 населения: 19 818,6 заболевших на каждые 100 тыс. человек в 2012 г., 21 658,26 – в 2016 г., 21 056,12 – в 2018 г. [2]. Кроме того, значительное количество случаев заболеваний не регистрируется, поскольку пациенты не обращаются в лечебно-профилактические учреждения, перенося болезнь «на ногах».

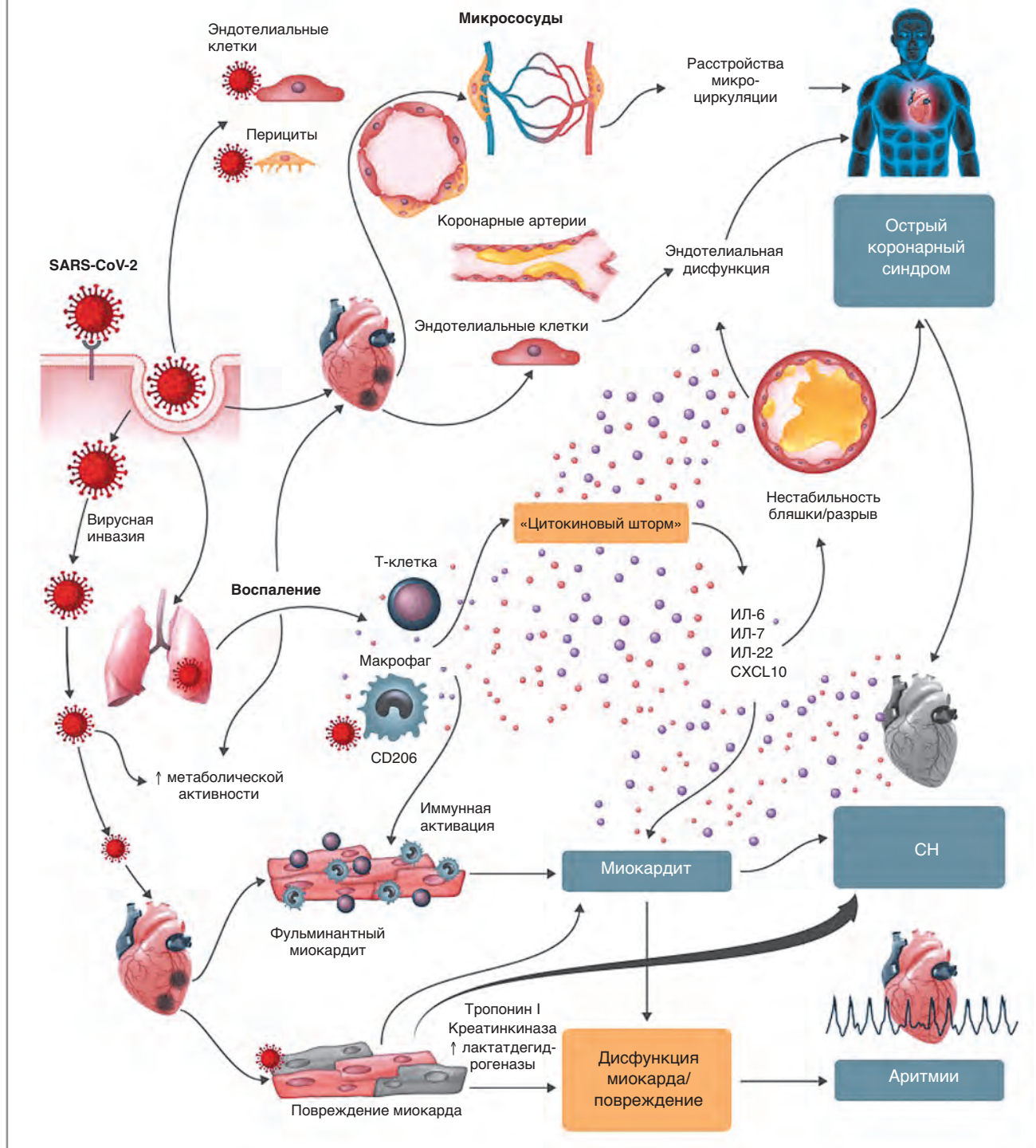
К осложнениям ОРВИ обычно относят пневмонии, синуситы, отиты, радикулит. В то же время существует прямая зависимость между подъемом заболеваемости ОРВИ и увеличением сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Сердечно-сосудистые катастрофы (острый инфаркт миокарда – ИМ, инсульт) чаще происходят в холодное время года, совпадая по времени с эпидемиями гриппа и других острых респираторных заболеваний [4, 5]. Финские исследователи, проанализировав медицинские карты 3 тыс. мужчин, доказали 30% увеличение заболеваемости острым ИМ у лиц, незадолго перед этим перенесших респираторные инфекции [6]. Роль инфекций может быть обусловлена как системными проявлениями воспалительного процесса, так и развитием воспаления в сосудистой стенке, нестабильности

атеросклеротических бляшек и атеротромбозом [3, 7]. Вероятные механизмы обострения коронарной болезни при гриппе:

- гипертермия и дегидратация, приводящие к гипотонии, гемоконцентрации и повышенной вязкости плазмы;
- гипоксия вследствие нарушения легочной вентиляции;
- высвобождение эндогенных катехоламинов, приводящее к тахикардии и ишемии;
- повреждение эндотелия и его дисфункция;
- индукция прокоагулянтной активности в инфицированных клетках эндотелия, гиперреактивности и гиперагрегации тромбоцитов;
- увеличение проникновения макрофагов в артериальную стенку, увеличение производства провоспалительных цитокинов, активация металлопротеиназ;
- повышение сердечного выброса и, как следствие, повышение механического воздействия на эндотелий;
- разрыв атеросклеротической бляшки.

При гриппе и других ОРВИ выраженные морфофункциональные нарушения происходят в зоне микроциркуляторного русла [3]. Вследствие токсического воздействия вирусов снижается сосудистый тонус, повышается проницаемость микрососудов и возникают серьезные внутрисосудистые изменения, связанные с гиперкоагуляцией и ухудшением реологических свойств крови. Чаще всего изменения со стороны сердечно-сосудистой системы появляются в разгаре болезни, усугубляются на 2–3-й неделях заболевания и полностью не

Рис. 1. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 [14].



восстанавливаются даже к периоду выписки больного из стационара. У отдельных больных они сохраняются и спустя 2 мес от начала болезни. Значение гриппа как фактора коронарного риска подтверждается и тем, что при вакцинации риск сердечно-сосудистых катастроф снижается примерно наполовину [8–12].

Показано, что противовирусные препараты, такие как ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир и занамивир) и ингибиторы M2 (амантадин и римантадин), могут быть протективными для неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сезонной гриппозной инфекцией [13]. Основываясь на этом, в ряде стран в последние годы при сезонном гриппе рекомендуются противовирусные препараты людям, подверженным высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, обратившимся за медицин-

ской помощью в течение 2 сут после появления симптомов гриппозной инфекции.

Исследования, выполненные в течение последних 6 мес в связи с пандемией COVID-19, также подтверждают важную роль поражения сердечно-сосудистой системы.

Наиболее распространенными осложнениями являются аритмия (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), повреждение сердца (повышенный уровень высокочувствительного тропонина I и креатинкиназы), миокардит, сердечная недостаточность (СН), тромбоэмболия легочной артерии и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [14]. SARS-CoV-2 после протеолитического расщепления своего белка S-сериновой протеазой связывается с трансмембранным ангиотензинпревращающим ферментом-2 для проникновения в пнев-

моциты 2-го типа, макрофаги, периваскулярные перициты и кардиомиоциты. Это может привести к дисфункции и повреждению миокарда, эндотелиальной дисфункции, микрососудистой дисфункции, нестабильности бляшек и ИМ. Начальные иммунные и воспалительные реакции индуцируют сильный «цитокиновый шторм» (интерлейкин – ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-22, ИЛ-17 и др.) во время фазы быстрого прогрессирования COVID-19. Предложенная авторами схема патогенеза сердечно-сосудистых расстройств приведена на рис. 1 [14].

Наиболее подвержены отрицательному воздействию на сердечно-сосудистую систему при острых респираторных инфекциях больные с ишемической болезнью сердца (стенокардия, перенесенные в прошлом ИМ), нарушениями мозгового кровообращения, гипертонической болезнью, сахарным диабетом. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызываемые ОРВИ, не всегда проявляются клинически. Гораздо чаще они диагностируются на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде нарушений ритма и проводимости, изменений конечной части желудочкового комплекса, что требует контроля за переболевшими гриппом и другими ОРВИ на дому и в поликлинике, соблюдения больными соответствующего режима и продолжения лечения.

Работ, посвященных диагностике острых миокардитов, сравнительно мало. Распространенность их изучена недостаточно. Частота развития миокардита при заболевании гриппом оценивается как сравнительно низкая, приблизительно 5%, при COVID-19 – 7–8% [15, 16]. Если в России около 20% населения ежегодно переболевают ОРВИ и гриппом, то число острых миокардитов может составлять приблизительно 1,4 млн случаев ежегодно! Практически же они диагностируются редко. Но при анализе случаев воспалительной кардиомиопатии (хронический миокардит) отмечают, что они имеют первично хроническое течение, т.е. начало их возникновения не установлено.

Диагностируют миокардиты, как правило, врачи стационаров. В стационары поступают пациенты обычно с выраженными проявлениями заболевания (кардиоmegалия, СН), когда установление временной связи развития симптоматики с перенесенной инфекцией весьма проблематично. Поэтому складывается представление, что острые миокардиты изначально протекают тяжело, с развитием СН, для них характерны увеличение полостей и снижение сократительной способности миокарда, которые, однако, в непосредственной связи с ОРВИ выявляются редко [17]. У большинства же пациентов вирусный миокардит, по-видимому, протекает с минимальными симптомами [18]. В исследовании R. McCarthy и соавт. [17] соотношение фульминантного и острого миокардита по критериям Либермана составило 1:10. Обращает на себя внимание, что, хотя большинству пациентов с фульминантным миокардитом в этом исследовании при поступлении проводилась терапия высокими дозами вазопрессоров, двум пациентам потребовалась временная поддержка кровообращения с помощью вспомогательного устройства для левого желудочка (ЛЖ). У них отмечена отличная отдаленная выживаемость без трансплантации: 93% из них были живы в конце 1-го года и через 11 лет. В то же время из пациентов с острым миокардитом были живы 85% в конце 1-го года и только 45% – через 11 лет ($p=0,05$). Это исследование подтверждает важность диагностики острых вирусных миокардитов. Несмотря на трудности клинической диагностики миокардита, выделение пациентов с возможным острым повреждением миокарда, раннее исследование и непрерывный мониторинг его маркеров (тропонин I и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида – NT-proBNP) позволяют своевременно выявить нуждающихся в дополнительном обследовании для постановки диагноза.

Первая неделя заболевания характеризуется проявлениями вирусной инфекции, включающими лихорадку и респираторные симптомы. Если в этот период отмечаются

тахикардия, дискомфорт в грудной клетке, снижение артериального давления, они рассматриваются как проявление интоксикации в рамках самого ОРВИ [19, 20].

Практически во всех исследованиях отмечается, что миокардит следует непосредственно за респираторной инфекцией [19, 21]. Клинические проявления поражения миокарда возникают обычно через 7–10 дней от начала ОРВИ, когда пациенты уже могут быть выписаны. Эти симптомы неспецифичны, часто слабо выражены, поэтому большинство пациентов не обращаются за медицинской помощью. А если обращаются, то эти симптомы, как правило, не позволяют адекватной оценки, поскольку из-за отсутствия у миокардита патогномичной клинической картины необходимо проводить дифференциацию с различными невоспалительными заболеваниями миокарда. Большое влияние на диагноз могут оказывать пол и возраст: у молодых мужчин подозрение на миокардит возникает чаще, тогда как у пожилых скорее будет диагностирована ишемическая болезнь сердца [22–30].

Довольно часто встречаются жалобы на слабость, быструю утомляемость, возможно, сочетание с умеренным снижением артериального давления, затрудняющие восстановление работоспособности [21]. Симптоматический комплекс обычно интерпретируется как **постинфекционная астения**, считается обратимым, временным состоянием, чаще всего не вызывает настороженности и не является основанием для дополнительного обследования («кому теперь легко?»).

Появление **одышки** на 2-й неделе заболевания наиболее часто следствие поражения дистальных участков бронхиального дерева, развития пневмонии. Но она может быть обусловлена и поражением миокарда (миокардит, ишемия или ИМ). В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19-пневмонией [31]. Необходимо учитывать возможность ухудшения течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний при респираторных вирусных инфекциях: декомпенсация кровообращения может наступить вследствие несоответствия возросших метаболических потребностей, избыточного употребления жидкости на фоне сниженного сердечного резерва, развития тромботических осложнений (например, тромбоза вен и эмболизации ветвей легочной артерии) вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления, дегидратации при значительном потоотделении. Поэтому интерпретация одышки требует анализа всей клинической картины: фазы заболевания, температурной динамики, кашля, наличия мокроты, аускультативной картины (дыхательные шумы, хрипы, их локализация, симметричность, стабильность, зависимость от положения тела, наличия признаков венозной гипертензии, задержки жидкости, динамики массы тела). Отсутствие явной причины возникновения одышки при физической нагрузке на 2–3-й неделе после ОРВИ является основанием заподозрить поражение миокарда.

Многие авторы указывают на большую частоту **болевого синдрома** у больных миокардитами [21, 32]. Описание характера боли в грудной клетке нередко имеет существенные различия. Чаще отмечают постоянные боли в прекардиальной области колющего или ноющего характера без иррадиации (60,2%), реже приступообразные, малоинтенсивные, не связанные с физической нагрузкой. Как характерную для миокардита отмечают этапность развития болевого синдрома: в первые дни заболевания боль кратковременная, затем она становится постоянной, интенсивность ее не меняется в течение суток, а также в зависимости от физических и эмоциональных нагрузок. Но встречаются и описания приступов ангинозных болей с типичной для стенокардии иррадиацией. Происхождение боли у пациентов, переносящих ОРВИ, не всегда просто интерпретировать. Боль может быть обусловлена развитием трахеита, воспалением плевры или перикарда, может являться следствием раздражения рецепторного аппа-

рата миокарда: вследствие накопления биологически активных веществ (гистамина, простагландинов, недоокисленных продуктов обмена, гипоксии миокарда при нарушении микроциркуляции, повышения внутримышечного давления при развитии его отека). При наличии у пациента коронарной патологии появление боли может быть связано с ухудшением коронарного кровотока, подобные боли носят истинный ангинозный характер. Аfferентная импульсация при патологии миокарда приводит к вовлечению сегментарной нервной системы и возникновению феномена реперкуссии: иррадиация боли в ткани передней стенки грудной клетки, левой руки. Для него характерны напряжение мышц грудной клетки, боли в грудино-ключичных сочленениях, появление болевых зон Захарьина–Геда. Удельный вес причин болевого синдрома может существенно отличаться в зависимости от возраста пациентов.

Сердцебиения и перебои могут быть вызваны токсическим воздействием на миокард и проводящую систему, расстройствами микроциркуляции, перегрузкой (повышение давления в легочной артерии, системная гипертензия), миокардитом, ишемией миокарда. Лабильность пульса и тахикардия, которая непропорциональна лихорадке (>10 уд/1°С), сохраняется во время сна и при улучшении общего состояния больного может быть важной подсказкой в диагностике поражения миокарда [21, 31]. У некоторых больных может иметь место брадикардия.

Повреждение кардиомиоцитов порождает нестабильность трансмембранного потенциала и способствует развитию нарушений ритма: наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, мерцательной аритмии, в 5% случаев – желудочковой тахикардии [31]. Появление стойких нарушений ритма без явной нозологической принадлежности с высокой вероятностью может быть дебютом острого миокардита.

Головокружение, потемнение в глазах, резкая слабость, обморочные состояния могут быть обусловлены выраженной брадикардией вследствие развития синоатриальной или атриовентрикулярной блокады. Иногда головокружения связаны с артериальной гипотензией, которая может развиваться при миокардите [33].

В европейском исследовании эпидемиологии и лечения воспалительных заболеваний сердца (European Study of the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases – ESETCID) у обследованных 3055 пациентов с подозрением на острый или хронический миокардит 72% имели одышку, 32% – боль в груди и 18% – аритмии [22].

Электрокардиография должна быть назначена в случаях выявления диспноэ, аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов слабости и головокружения, синкопальных состояний. Чувствительность ЭКГ при миокардите оценивается как низкая (47%). Наиболее распространенными ЭКГ-отклонениями являются синусовая тахикардия с неспецифическими изменениями ST–T [34]. Могут наблюдаться наджелудочковые и желудочковые аритмии, а также нарушения в проводящей системе, такие как атриовентрикулярная и внутрижелудочковая блокады. Могут наблюдаться подъем сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия T-волны, низкая амплитуда QRS-комплексов, появление патологических зубцов Q [35]. «Ишемические» изменения при миокардите могут объясняться несколькими механизмами:

- а) тромбообразование в стенке ЛЖ и эмболизации коронарных артерий;
- б) вазоактивные кинины или катехоламины, высвобождающиеся во время острой фазы вирусной инфекции, могут привести к спазму коронарных артерий;
- в) образование тромбов *in situ* в коронарных артериях.

Всем пациентам с клиническим подозрением на миокардит при наличии кардиалгии, изменений ЭКГ, нарастании явлений СН показано исследование МВ-фракции креатининфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина [36]. Уровни сердечных

биомаркеров, таких как КФК-МВ, тропонин I и тропонин T, оказываются повышенными только у 35% пациентов с подозрением на миокардит, обеспечивая чувствительность 53% [37]. У больных с острым миокардитом концентрация тропонина I в сыворотке крови повышается чаще, чем КФК-МВ [32]. У госпитализированных больных коронавирусной пневмонией повышенные уровни высокочувствительного тропонина I (>28 пг/мл) выявлены у 7,2–14,2% больных [15, 38, 39]. В условиях инфекции повышение уровня тропонина может определяться специфическим поражением миокарда или миокардитом, стрессорной кардиомиопатией или ИМ, резвившимся на фоне инфекции, поэтому интерпретация результатов определения уровня тропонина должна проводиться в контексте клинической картины [40].

Биомаркеры СН. При подозрении на поражение миокарда рекомендуется исследование уровня натрийуретических пептидов (мозгового натрийуретического пептида – BNP и/или NT-proBNP) [41]. Повышенный уровень BNP или NT-proBNP указывает на нарушение сердечной функции и является признаком СН и ее тяжести, важным показателем для оценки прогноза. Необходимо учитывать, что повышение BNP или NT-proBNP по сравнению с повреждением миокарда запаздывает, поэтому при очень раннем начале обследования оказывается нормальным или только незначительно повышенным и необходимо перепроверить его в краткосрочной перспективе [42]. Нормальные значения данных маркеров не исключают наличие миокардита.

Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет оценить функцию ЛЖ и исключить другие причины СН, такие как клапанная, врожденная, или амилоидная болезнь сердца. Показаниями для выполнения ЭхоКГ-исследования являются: повышение уровня тропонина, изменения на ЭКГ, развившаяся стойкая аритмия или вновь возникшая СН. Классические находки включают глобальный гипокинез с перикардальным выпотом или без него. В некоторых случаях аномалии движения сегментов стенки могут имитировать ИМ. Несмотря на то, что ЭхоКГ-признаки миокардита часто неспецифичны, тщательный анализ полученных данных, особенно их динамика, может быть полезен при постановке диагноза.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением хорошо зарекомендовала себя как способ получения точной информации не только об анатомических особенностях сердца, его функции, но и о состоянии миокарда, что особенно важно для выявления воспалительного поражения [43, 44].

В 2009 г. разработан и рекомендован к использованию стандартный протокол МРТ-исследования, включающий комплексную оценку трех феноменов: отека миокарда, гиперемии, участков некроза и/или фиброза. Метод наиболее чувствителен при острых миокардитах и рассматривается как незаменимая альтернатива эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) [44].

Отек миокарда определяется как область высокой интенсивности МР-сигнала. Диагностическим критерием отека является отношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц более 1,9. Вне зависимости от этиологии этот феномен коррелирует с уровнем сывороточных маркеров некроза [45].

Еще два диагностических феномена (наличие гиперемии и зон некроза или фиброза) выявляются на МР-изображениях, полученных при контрастировании миокарда гадолинием. Использование гадолиния основано на том, что неповрежденная мембрана кардиомиоцитов для него непроницаема и он распределяется в интерстициальном пространстве [46]. При воспалении миокардиальный капиллярный кровоток и проницаемость сосудистой стенки возрастают, что сопровождается увеличением объема интерстициального пространства. При МРТ это проявляется увеличением интенсивности сигнала миокарда в течение первых 3–4 мин после введения препарата вследствие быстрого распространения

гадолиния в интерстициальном пространстве и называется феноменом раннего контрастирования. Оценивается соотношение интенсивности сигнала миокарда и скелетных мышц до и после внутривенного введения контрастного препарата. Увеличение интенсивности сигнала $\geq 45\%$ отражает наличие гиперемии при острых воспалительных поражениях миокарда.

Присутствие гадолиния через 10–15 мин после введения («позднее контрастирование») наблюдается в местах необратимого повреждения кардиомиоцитов. Накопление контрастного препарата в миокарде при наличии зон некроза или фиброза не является специфическим только для воспалительного поражения. Распределение очагов контрастирования может помочь с определением этиологии поражения: для ишемического поражения миокарда характерны субэндокардиальные или трансмуральные зоны поражения миокарда в соответствии с бассейном кровоснабжения пораженной коронарной артерии, а расположение очагов воспаления обычно субэпикардиальное и интрамуральное.

Согласно диагностическим MPT-критериям (Lake Louise Criteria), при наличии двух из трех перечисленных феноменов диагноз миокардита соответствует гистологически подтвержденному миокардиту (чувствительность – 67% и специфичность – 91%) [47].

Исследование следует проводить у пациентов с подозрением на миокардит, которые имеют стойкие симптомы, признаки значительного повреждения миокарда, и если результаты MPT могут повлиять на клиническое ведение [47]. MPT миокарда с контрастным усилением с целью диагностики миокардита рекомендовано проводить клинически стабильным пациентам. Выполнение MPT, как правило, должно предшествовать ЭМБ [41]. MPT также может быть полезна в определении участков миокарда, из которых целесообразно осуществить забор образцов тканей при ЭМБ [48].

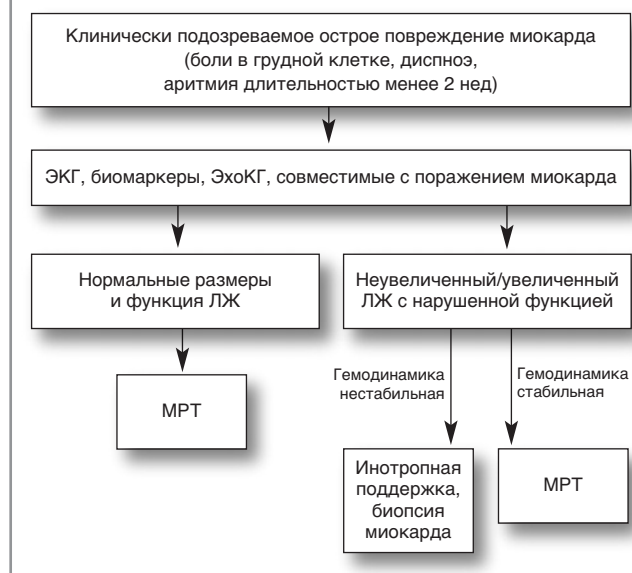
ЭМБ традиционно считается «золотым стандартом» диагностики миокардита, она позволяет не только подтвердить диагноз, но и определить этиологию и тип воспаления (например, гигантоклеточный и эозинофильный миокардит, саркоидоз), во многом определяющие подходы к лечению и прогноз. Рандомизированные исследования не смогли продемонстрировать преимущества ЭМБ при остром миокардите. Критерии Далласа, предложенные в 1987 г. [49] для стандартизации диагностики миокардита, были признаны ограниченными и больше не считаются адекватными для современной диагностики и стратификации риска острого миокардита [50, 51]. Совместное заявление Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологии/Европейского общества кардиологов относительно показаний к ЭМБ рекомендует проводить биопсию в случаях fulminantного миокардита, а также при острой СН, невосприимчивой к лечению [24].

Коронароангиография. Диагностика миокардита требует исключения ишемической болезни сердца как причины имеющихся у пациента симптомов и изменений. Всем пациентам с подозрением на миокардит рекомендуется проведение коронароангиографии для исключения ишемической этиологии заболевания [41].

Заключение

Довольно благодушное отношение к ОРВИ характеризуется афоризмом – «если простуду лечить, она пройдет за 7 дней, а если не лечить, то за неделю» и отражает веру в неизбежное выздоровление и то, что организм справится сам. Неблагоприятному воздействию ОРВИ на сердечно-сосудистую систему за последние годы посвящено немало работ, но его значимость часто недооценивается. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызываемые ОРВИ, не всегда имеют выраженную клиническую симптоматику. Их проявление (клинические симптомы, расширение полостей сердца, гемодинамические расстройства) может быть

Рис. 2. Структурная схема оценки пациентов с подозрением на острое повреждение миокарда



отсроченным, нарастать в течение недель или нескольких месяцев. В ранние сроки патологические отклонения чаще выявляются при ЭКГ-исследовании в виде нарушений ритма и проводимости, изменений конечной части желудочкового комплекса. Это требует контроля за переболевшими гриппом и другими ОРВИ на дому и в поликлинике. Патология миокарда и ее генез во многих случаях становятся очевидными только при динамическом наблюдении.

В разгар заболевания и перед выпиской после острого респираторного заболевания рекомендуется расспрашивать пациента о наличии одышки, кардиалгий, отеков ног, сердцебиения или редкого пульса, перебоев в работе сердца, эпизодов головокружения, потери сознания, повышенной утомляемости, низких значений артериального давления. От работы именно участков терапевтов, врачей общей практики зависит своевременное выявление кардиальной патологии, развившейся в непосредственной связи с перенесенным острым респираторным заболеванием. Главная их задача – обратить внимание на отклонения от типичного неосложненного течения заболевания и периода реконвалесценции. Во всех случаях вновь возникших диспноэ, кардиалгии, аритмии необходимо назначение дополнительных методов обследования (ЭКГ, маркеры повреждения миокарда, натрийуретические пептиды), позволяющих подтвердить или исключить вовлеченность миокарда и определить тактику дальнейшего ведения (рис. 2).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России по специальности «Инфекционные болезни». 2014. [Ostrye respiratornye virusnye infektsii u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii po spetsial'nosti "Infektsionnye bolezni". 2014 (in Russian).]
- Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. Терапевтический архив. 2018; 90 (1): 22–9. [Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. Therapeutic Archive. 2018; 90 (1): 22–9 (in Russian).]
- Богомолов Б.П., Малькова Т.Н., Девяткин А.В. Острые респираторные заболевания и сердце. М., 2003. [Bogomolov B.P., Malkova T.N., Devyatkin A.V. Acute respiratory infections and heart. Moscow, 2003 (in Russian).]

4. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1226–33.
5. Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2011; 203: 1710–8.
6. Pettinen J, Valonen P. The risk of myocardial infarction among Finnish farmers seeking medical care for an infection. *Am J Pub Health* 1996; 86: 1440–2.
7. Бокарев И.Н. Воспаление и тромбообразование. Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. 2016; 14: 7–11.
[Bokarev I.N. Vospalenie i tromboobrazovanie. Trombozy, krovotochivost' i bolezni sosudov. 2016; 14: 7–11 (in Russian).]
8. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 674–7.
9. Naghavi M, Barlas Z, Siadat S et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039–45.
10. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513–8.
11. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS). *Study Eur Heart J* 2004; 25: 25–31.
12. Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. *Vaccine* 2011; 29: 1145–9.
13. Casscells SW, Granger E, Kress AM et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 108–15.
14. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020; Apr 30: cvaa106.
15. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA* 2020; e1–e9.
16. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433.
17. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690–5.
18. Kyto V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart* 2013; 99 (22): 1681–4.
19. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269–75.
20. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279–85.
21. Максимов В.А. Миокардиты. Л.: Медицина, 1979.
[Maximov V.A. Myocarditis. Leningrad: Meditsina, 1979 (in Russian).]
22. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326–33.
23. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis. A Position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–48.
24. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 3076–93.
25. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1248–9.
26. Bowles NE, Ni J, Kearney DL et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 466–72.
27. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2616–25.
28. Francone M, Chimenti C, Galea N et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 254–63.
29. Röttinger R, Christiani R, Freyhardt P et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *Eur Radiol* 2011; 21: 1259–66.
30. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R et al. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 715–32.
31. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other nonischemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92 (3): 316–20.
32. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (11): 1001–9.
33. Caforio ALP, Marcolongo R, Cristina Basso, Sabino Iliceto. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2015; 101 (16): 1332–44.
34. Punja M, Mark DG, McCoy JV et al. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 364–77.
35. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000; 84: 245–50.
36. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526–38.
37. Lauer B, Niederau C, Kühl U et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (5): 1354–9.
38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet* 2020; 1–10.
39. Medical expert group of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by new coronavirus is fast Guide (Third Edition) [J]. *Medical Herald* 2020; 1–9.
40. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Рос. кардиол. журн. 2020; 3: 1–20.
[Shliakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. et al. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniiu boleznei sistemy krovoobrashcheniya v kontekste pandemii COVID-19. Ros. kardiolog. zhurn. 2020; 3: 1–20 (in Russian).]
41. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. М., 2019.
[Diagnosis and treatment of myocarditis. Clinical recommendations. Moscow, 2019 (in Russian).]
42. Chinese Medical Association Cardiovascular Branch Precision Medicine Group, Adult Fulminant Myocarditis Working Group. Adult Fulminant Myocarditis Diagnosis Expert Consensus on Interruption and Treatment [J]. *J Intern Med Crit Care Med* 2017; 45 (9): 742–52.
43. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815–22.
44. Стукалова О.В., Гупало Е.М., Миронова Н.А. и др. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением. Сердце. 2016; 15 (2): 133–40.
[Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A. et al. Rol' MRT serdtsa s kontrastirovaniem v diagnostike miokardita s razlichnym klinicheskim techeniem. Serdtse. 2016; 15 (2): 133–40 (in Russian).]
45. Lakdawala NK, Givertz MM. Dilated cardiomyopathy with conduction disease and arrhythmia. *Circulation* 2010; 122 (5): 527–34.
46. Thomson LE, Kim RJ, Judd RM. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19 (6): 771–88.
47. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1475–87.
48. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250–8.
49. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18: 619–24.
50. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113: 593–5.
51. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639–48.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

Andrei A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Спортивная медицина и спортивное сообщество в условиях эпидемии коронавируса

В.А. Бадтиева^{1,2}, А.С. Шарыкин^{1,3}, И.Е. Зеленкова^{2,4}

¹ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Университет Сарагосы, Сарагоса, Испания

✉sharykin1947@mail.ru

Аннотация

В условиях пандемии коронавируса существуют неясные долгосрочные перспективы для возврата к полноценному соревновательному спорту, занятости и благополучия спортсменов, персонала, индустрии спорта, вызывающие значительную напряженность в обществе. В связи с этим можно ожидать неконтролируемый рост спортивной и параспортивной активности после снятия эпидемиологических ограничений. В этих условиях большое значение приобретают подготовка медицинского сообщества к возвращению полноценного спортивного движения, разработка мер по контролю за состоянием здоровья спортсменов, а также взаимодействию спортсменов, зрителей и обслуживающего персонала. Цель работы – оценить сведения на данную тему, существующие в медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях и подтвержденные позициями ведущих специалистов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, возврат к спорту, сердечно-сосудистая система, миокардит, дыхательная система.

Для цитирования: Бадтиева В.А., Шарыкин А.С., Зеленкова И.Е. Спортивная медицина и спортивное сообщество в условиях эпидемии коронавируса. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 28–34. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200181

Review

Sports medicine and sports population under conditions of the coronavirus epidemic

Viktoriia A. Badtieva^{1,2}, Aleksandr S. Sharykin^{1,3}, Irina E. Zelenkova^{2,4}

¹Moscow Scientific-Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia;

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

✉sharykin1947@mail.ru

Abstract

In the context of the coronavirus pandemic, there are unclear long-term prospects for returning to full-fledged competitive sports, employment and well-being of athletes, personnel, and the sports industry, causing considerable tension in society. In this regard, an uncontrolled increase in sports and parasports activity can be expected after the removal of epidemiological restrictions. Under these conditions, preparing the medical community for the return of a full-fledged sports movement, developing measures to monitor the health status of athletes, as well as the interaction of athletes, spectators and maintenance personnel, is of great importance. The aim of the work is to evaluate the information on this topic existing in medical journals, online resources and social networks, and confirmed by the positions of leading experts.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, return to sport, cardiovascular system, myocarditis, respiratory system.

For citation: Badtieva V.A., Sharykin A.S., Zelenkova I.E. Sports medicine and sports population under conditions of the coronavirus epidemic. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 28–34. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200181

Коронавирусная инфекция способна по-разному протекать в различных популяционных группах, начиная от бессимптомного носительства и заканчивая тяжелыми, потенциально летальными формами. В настоящей работе обобщена последняя информация на данную тему, относящаяся в том числе к спортивной популяции.

Учитывая благоприятные сообщения о течении эпидемии в разных странах, можно планировать осторожное и методичное возвращение к нормальной жизни, в том числе в области спорта. Однако стратегии выхода из блокировки будут различаться в разных странах и происходить методом проб и ошибок. Это обусловлено отсутствием исследований, посвященных распространению и последствиям вируса в спортивной популяции. Тем не менее очевидно, что существует два основных аспекта, требующих рассмотрения:

- 1) состояние здоровья спортсменов, контроль за ним и возможность продолжения соревновательной активности;
- 2) взаимодействие спортсменов, зрителей и обслуживающего персонала.

Имеющиеся сведения основаны на публикациях в медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях и носят в основном описательный и ретроспективный характер. Завершенные рандомизированные исследования отсут-

ствуют, в связи с чем существующие рекомендации основаны на позициях ведущих специалистов и могут изменяться по мере получения новых данных.

Информация о коронавирусной инфекции

Коронавирусы (Coronaviridae) – большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. Используемые аббревиатуры включают: SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) и SARS-CoV-2 – новый штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019 г. и вызывающий опасное инфекционное заболевание COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19). COVID-19 в настоящее время рассматривается как сложный клинический синдром, а не только как прямая вирусная пневмония.

Основные пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Воздушно-капельная передача возможна, когда пациент с вирусом кашляет или выдыхает воздух. Контактная – при касании человеком зараженных поверхностей и последующем касании глаз, носа или рта. Не исключается фекально-оральный путь передачи.

Длительность выделения вируса у заболевших колеблется от 7 до 14 дней в зависимости от тяжести заболевания. Время

устойчивости вируса в окружающей среде меняется в широких пределах: в аэрозоле он сохраняется на протяжении 3 ч, на различных окружающих предметах в зависимости от их материала – от 4 до 72 ч [1]. Однако в последнее время появились сообщения, что это могут быть лишь частицы РНК вируса, а не его «живые» формы; опасный для заражения вирус существует на различных поверхностях не более нескольких часов.

Быстрое распространение коронавируса нового типа среди людей связано с тем, что у части из них имеется только никому не известное носительство, а у 81% болезнь часто протекает в легкой форме, похожей на банальную острую респираторную вирусную инфекцию. Однако у 14% заболевших возникают серьезные симптомы (диспноэ, гипоксия), а в 5% случаев наблюдается критическое течение с дыхательной недостаточностью, дисфункцией других органов и септическим шоком. В связи с этим при COVID-19 необходима терапия как основного вирусного каскада, так и возможной дисфункции различных органов.

Помимо клинической картины существует два типа тестов, подтверждающих наличие SARS-CoV-2 [2, 3]:

- 1) определение нуклеиновых кислот, относящихся к генетическому материалу вируса, путем полимеразной цепной реакции;
- 2) серологический тест – определение антител, продуцируемых организмом против SARS-CoV-2.

Существующие сообщения свидетельствуют о том, что однократный отрицательный RT-PCR-мазок из носоглотки недостаточен для исключения COVID-19, так как дает положительный результат не более чем в 63% случаев; вероятность диагностики улучшается при повторных пробах. В то же время использование образцов из бронхоальвеолярного лаважа повышает позитивный результат до 93% [2].

Вероятно, возможности специфической диагностики определяются фазой заболевания, так как результаты тестов меняются с его течением. Антитела появляются не ранее 5–10 дней инфекции, и у 30% пациентов их уровень бывает чрезвычайно низким (возможно, из-за недостаточно напряженного течения болезни). А в поздних стадиях заболевания часто бывает отрицательной полимеразная цепная реакция. Иммуноглобулины класса G имеют основное значение для установления факта перенесенной ранее инфекции, однако их титры могут снижаться с течением времени. Таким образом, не существует 100% уверенности, что данный человек (в том числе спортсмен) перенес или избежал вирусной инфекции и может быть допущен к дальнейшим спортивным мероприятиям.

Заболевание может осложняться вторичной бактериальной инфекцией, еще более затрудняющей диагностику и терапию.

Необходимо ведение строгой отчетности при регистрации участников различных соревнований для выявления контактных лиц, если возникнут новые спорадические заболевания среди спортсменов-участников.

Организационные вопросы в спорте при пандемии и после нее

Признание, выделение и обсуждение спортсменов как сообщества людей, которые являются частью этого мира, а не просто товаром, – никогда не были более важными [4]. Пандемия нанесла большой удар по всему спортивному движению. Не состоятся Олимпийские игры; перенесены на 2–4 мес сроки национальных чемпионатов по футболу в Италии, Германии, Великобритании и других странах с ограничением посещений для зрителей. Задержано проведение Тур де Франс и профессиональных баскетбольных и гольф-турниров, причем четыре первых соревнования будут проведены без аудитории [5]. Отменены многие другие крупные соревнования, спонсорские вложения; значительное число людей потеряли работу.

Очевидно, что существуют неясные долгосрочные перспективы для полноценного соревновательного спорта, за-

нятости и благополучия спортсменов/персонала, индустрии спорта, заинтересованности фанатов. У каждого спортсмена есть карьерная траектория, которая требует преодоления различных барьеров, при этом только один спортсмен (или команда) стоит на вершине олимпийского подиума в конце каждого четырехлетнего цикла. Отсутствие полноценных тренировок в течение нескольких месяцев приводит к выраженному детренингу и нарушению карьеры. Исчезает четкая календарная периодизация тренировок; простого смещения графика может быть недостаточно.

В связи с подобной напряженностью можно ожидать неконтролируемого взрывного роста спортивной и параспортивной активности после снятия эпидемиологических ограничений. В этих условиях большое значение приобретает подготовка и медицинского сообщества к восстановлению полноценного спортивного движения, несмотря на неопределенные временные рамки.

Риски распространения вирусной инфекции в спортивной популяции

Спорт не является замкнутым континуумом и может оказывать значительное влияние на поддержание и распространение вирусной инфекции в популяции. Это связано со следующими обстоятельствами:

1. Соревнования любых уровней проходят при большом скоплении людей – зрителей, персонала, спортсменов.
2. Сами спортсмены очень мобильны, перемещаются как внутри своей страны, так и между странами.
3. Спортсмены при хорошем самочувствии и латентном течении острой респираторной вирусной инфекции не ограничивают свои контакты.
4. Вирусные инфекции легко распространяются внутри команды, чаще всего в рамках одной спортивной дисциплины.

Примерное распределение видов спорта по опасности контактов и передаче инфекции соперникам представлено ниже.

Классификация видов спорта по риску трансмиссии SARS-CoV-2:

1. *Индивидуальные* виды спорта. *Низкий риск* передачи инфекции (возможно исключить непосредственный контакт):
 - автоспорт, мотоспорт, боулинг, гольф, конькобежный спорт, тяжелая атлетика, теннис, сноуборд, горные лыжи, фристайл, стрелковый спорт, скелетон, бадминтон, бильярд, дартс, настольный теннис, прыжки на лыжах с трамплина.
2. *Индивидуальные* виды спорта. *Средний риск* передачи инфекции (возможен эпизодический близкий контакт):
 - биатлон, плавание, лыжные гонки, шахматы.
3. *Индивидуальные* виды спорта. *Высокий риск* передачи инфекции (близкий контакт присутствует всегда):
 - единоборства.
4. *Командные* виды спорта. *Средний риск* передачи инфекции (в том числе команде соперников):
 - бейсбол, крикет, водное поло, волейбол, пляжный волейбол, футбол, мини-футбол, гребля.
5. *Командные* виды спорта. *Высокий риск* передачи инфекции (в том числе команде соперников):
 - регби, американский футбол, хоккей.

Виды спорта, в которых тренировки проходят на открытом воздухе, менее рискованны с точки зрения передачи инфекции по сравнению с теми, которые проводятся в помещении.

Особенности влияния вирусной инфекции на спортивную популяцию

Учитывая особенности пандемии, перед возвратом к занятиям спортом практически всем спортсменам необхо-

димо будет пройти полноценное обследование. Это обусловлено следующими факторами:

1. В случаях латентного течения COVID-19 полноценная диагностика ранее могла быть не выполнена, и нельзя исключить скрытого течения миокардита и других кардиальных осложнений.
2. Некоторые противовирусные препараты (гидроксихлорхин, азитромицин, лопинавир + ритонавир и др.) обладают кардиотоксическими эффектами, удлиняют интервал QT ($QTc > 480$ мс) и могут привести к жизнеугрожающим аритмиям.
3. Нераспознанные изменения в легких могут оказать катарсическое влияние на состояние и спортивную карьеру спортсменов, особенно в таких видах спорта, как дайвинг, синхронное плавание и т.д.
4. Отсутствие тренировок и резкое их возобновление после изоляции способствуют возникновению острых перегрузок сердечно-сосудистой системы, а также травм.
5. Особую группу риска представляют паратлеты, учитывая большое количество у них исходной патологии со стороны дыхательной и других систем организма.

Основные противоэпидемические мероприятия для профилактики передачи коронавируса, в том числе в спортивной популяции

По мере формирования восстановительных программ, особенно для элитных спортсменов, необходимо предусматривать и осуществлять меры профилактики передачи вирусной инфекции, аналогичные таковым в общей популяции.

Основными способами профилактики являются следующие:

1. Избегать контактов с людьми, зараженными или контактными по инфекции. В многолюдных местах поддерживать дистанцию с другими людьми не менее 2 м.
2. Мыть руки после контактов с указанными лицами или предметами из их окружения.
3. Носить маски в общественных местах.
4. Носить одноразовые перчатки в общественных местах. Индивидуумам в перчатках необходимо соблюдать те же требования, что и лицам без перчаток, – нельзя прикасаться к слизистым носа, губам, глазам.
5. Избегать незащищенных контактов с животными (дикиими или на фермах).

В некоторых сообщениях критикуется ношение масок здоровыми людьми, которое якобы не предотвращает заражение. Считается, что гораздо эффективней, когда маски носят больные люди. Однако, учитывая длительный инкубационный период данной вирусной инфекции и частое бессимптомное носительство, несомненно, что ношение масок в общественном месте должно быть обязательным для всех. В то же время занятия спортом в масках являются неприемлемыми по очевидным обстоятельствам. Выход из данной ситуации достаточно сложен.

Если в некоторых соревнованиях существует возможность установить необходимую безопасную дистанцию между спортсменами, то в других такие возможности отсутствуют. Придется отказаться от традиционных норм спортивного поведения: рукопожатий, объятий, обмена спортивными сувенирами, бутылками с напитками, инвентарем и т.д.

Для преодоления этих трудностей возможна разработка покрытий, наносимых на открытые слизистые и защищающих их от проникновения вируса (биологические пленки, орошение интерферонами и т.п.).

Что касается детей и подростков, то их возвращение к физической активности также требует соблюдения указанных мер [6, 7]. Это достаточно сложно обеспечить, так как дети и молодежь в возрасте от 5 до 17 лет должны накапливать ежедневно по меньшей мере 60 мин физической активности

средней или высокой интенсивности, а объем физической активности более 60 мин приветствуется для поддержания здоровья еще больше. Наблюдение за большим числом таких лиц потребует значительных ресурсов.

Основы гигиены и дезинфекция

Необходим разумный подход к массовым мероприятиям, организациям занятий в тренировочных залах с применением стандартизированных протоколов по снижению бактериальной и вирусной обсемененности этих помещений. Как показали исследования Т. Braun и соавт. [8], наиболее часто инфекционные проблемы возникают среди спортсменов в контактных видах спорта. К примеру, среди борцов частота проблем составляет 248 на 10 тыс., а среди футболистов – 71 на 10 тыс. Распространенными микроорганизмами являются возбудители кожных заболеваний, вирусы герпеса, опоясывающего лишая, конъюнктивита, болезней, предупреждаемых с помощью вакцин [9]. Основное количество кожных и респираторных бактерий обнаруживают на борцовских матах [10].

Несмотря на то, что подобные исследования в отношении коронавируса не проводились, можно предположить аналогичные уровни контаминации. К сожалению, не только спортсмены, но и тренеры (до 35%) имеют плохое представление о необходимых мерах гигиены и применяемых дезинфицирующих средствах [11]. Это подчеркивает необходимость обучения всех членов спортивного сообщества принципам контроля инфекции, а также использованию дезинфектантов для кожи и различных поверхностей. Обучение включает распространение бумажных и электронных руководств для тренеров, спортсменов, родителей и учителей в спортивных школах. В местах проведения тренировок должны быть развешены постеры о правилах гигиены и проведен инструктаж на данную тему. Внедрение соответствующих протоколов в американских колледжах и школах позволило за 5 мес снизить бактериальную контаминацию на 94,7% и полностью исключить присутствие вируса гриппа на ручках дверей, ящиков, крышках бутылок и форсунках кулеров [12]. Это свидетельствует об эффективности профилактики предметно-контактных способов заражения. Наиболее эффективными средствами для дезинфекции поверхностей считаются 62–71% этанол, 0,5% перекись водорода, 0,1% гипохлорит натрия [13]. Широко распространенный 0,02% хлорексидин диглюконат дает недостаточный результат.

Отдельное место принадлежит применению соответствующей вакцины при ее появлении. Возможно, это создаст предпосылки для большей стабилизации обстановки в последующие годы.

Роль спортивной медицины в процессе возврата спортсменов к тренировкам и соревнованиям

Спортсмены представляют собой когорту здоровых людей, которые ведут специализированный образ жизни, направленный на достижения максимальной физической производительности организма. Попадание на элитный уровень связано с постоянными высокими физическими нагрузками, приводящими к определенной перестройке сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной, иммунной и других систем. Этот путь требует соответствующей медицинской поддержки, позволяющей контролировать развитие физиологических или патологических последствий в организме, функциональное состояние различных органов, оказывать необходимую фармакологическую помощь. К сожалению, в большинстве случаев спортивная медицина воспринимается спортсменами и тренерами только как подспорье к достижению наивысших результатов. Однако есть и другая ее сторона – снижение рисков внезапной смерти, инвалидизации сердца спортсменов и их самих. Пандемия, вызванная коронавирусом, предъявляет допол-

нительные вызовы как к медицине в целом, так и к спортивной медицине в частности. Именно в сферу последней включаются следующие важные вопросы:

1. Каковы последствия перенесенного заболевания для физических возможностей спортсмена?
2. Каковы возможные влияния вируса на сердечно-сосудистую систему спортсмена?
3. Каковы возможные влияния вируса на дыхательную систему спортсмена?
4. Каковы коморбидные последствия перенесенной вирусной инфекции?
5. Возможно ли возвращение в спорт после длительного детренинга и/или перенесенного заболевания?

Принципы регуляции постэпидемического спорта будут складываться из усилий специалистов в области медицины нагрузок, инфекционных заболеваний и обеспечения здоровья популяции. Однако только спортивные врачи обладают полноценными сведениями об особенностях функционирования спортивного организма и способны отличить те нежелательные отклонения, которые могут возникнуть после окончания эпидемии, от физиологических последствий спортивных тренировок. Эти изменения могут оказывать долговременное влияние на переносимость физических нагрузок вообще и особенно в высокоэффективных видах спорта.

Сердечно-сосудистая система спортсменов и последствия коронавирусной инфекции

В ситуации пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые нередко встречаются и в спортивной популяции. У спортсменов, как и у других лиц, выявляются факторы риска: избыточная масса тела, повышенное артериальное давление, измененный липидный профиль, инсулиновая резистентность и т.д. [14]. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний не сопровождается более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции [15]. Помимо опасности декомпенсации имеющихся хронических заболеваний возможны также специфические поражения сердечно-сосудистой системы. Особенности протекания некоторых заболеваний приведены ниже. Для полноценного представления о состоянии сердечно-сосудистой системы спортсменов, перенесших пневмонию или имеющих положительные тесты и желающих возобновить тренировки, должны быть использованы все основные методы исследования: ЭКГ в покое, эхокардиография, нагрузочные тесты, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Повреждения миокарда

Наиболее опасным осложнением вирусных заболеваний в спортивной популяции является их распространение на миокард. Миокардит может проявляться аритмией, сердечной недостаточностью или имитировать инфаркт миокарда и играет ведущую роль среди причин внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов (до 35 лет) в Европе, Великобритании, США [16–18]. Подобные случаи уже описаны и при тяжелом течении коронавирусной инфекции с диагностическим повышением уровня тропонинов и развитием аритмий [19, 20]. Однако не ясно, возможно ли повреждение миокарда при легком течении COVID-19.

На фоне вирусного заболевания, протекавшего с выраженным недомоганием, нередко остаются незамеченными такие симптомы, как боль или теснение в груди, сердцебиения, возникающие даже при отсутствии лихорадки и/или респираторных симптомов. Однако важным симптомом может оказаться заметное снижение толерантности к физическим нагрузкам, сохраняющееся после выздоровления. В связи с этим сбор анамнеза требует особого внимания. При этом

необходимо дифференцировать последствия возможного миокардита с отрицательным действием на функциональные резервы атлета длительного режима самоизоляции.

После миокардита на ЭКГ наиболее часто регистрируют желудочковую и/или наджелудочковую аритмию, изменения сегмента ST, инверсию зубца T, более редко – блокаду левой ножки пучка Гиса или атриовентрикулярную блокаду. При сопутствующем перикардиальном выпоте возможно снижение вольтажа QRS.

При впервые обнаруженном удлинении интервала QT у пациента, получавшего в анамнезе противовирусные препараты, необходим частый контроль ЭКГ для определения динамики данного состояния (не реже 1 раза в 5 дней).

Эхокардиограмма выявляет разнонаправленные изменения. В некоторых случаях стенки желудочка тонкие, а полость увеличена, что симулирует дилатационную кардиомиопатию. В других – расширения камер нет, а миокард утолщен вследствие его отека. Дисфункция левого желудочка варьирует от слабо выраженной до значительной подавленности его насосной функции.

В случаях ранее подтвержденного вовлечения миокарда (повышение уровня кардиомаркеров) целесообразно выполнение магнитно-резонансной томографии. С помощью данного исследования можно подтвердить наличие текущего процесса или его последствий (воспалительный отек, полнокровие миокарда, фиброзные очаги, локализованные преимущественно эпикардиально в нижелатеральной стенке желудочка) [21]. Наличие фиброзных очагов, даже в отсутствие дисфункции желудочка, опасно развитием желудочковой тахикардии, в связи с чем таким пациентам требуется особое внимание.

Так как нет тестов, способных установить полное завершение воспалительного процесса в миокарде, оценка состояния спортсмена основывается на показателях выраженности и длительности заболевания и его морфологических последствиях для сердца.

Рекомендации по возвращению в спорт после миокардита включают период отдыха не менее 3–6 мес (в зависимости от тяжести и длительности заболевания), периодические повторные обследования, особенно на протяжении первых 2 лет. Допуск к тренировкам возможен при наличии следующих результатов [22, 23]:

- а) систолическая функция желудочка достигла нормального уровня;
- б) сывороточные маркеры воспаления, повреждения миокарда или сердечной недостаточности нормализовались;
- в) не регистрируются над- или желудочковые аритмии при холтеровском мониторировании или прогрессирующем нагрузочном тесте.

Однако при перенесенной коронавирусной инфекции возможны какие-либо дополнительные особенности, которые еще предстоит выявить.

Поражения микрососудистого русла

Одной из гипотез развития COVID-19 является дисрегуляция иммунной системы с гиперпродукцией аутоантител [24]. Это ведет к повреждению сосудистого эндотелия не только самим вирусом, но и системным воспалительным ответом. Развивается обструктивный микротромбовоспалительный синдром, затрагивающий в основном легкие, но способный повредить микрососудистую сеть головного мозга и других жизненно важных органов [25, 26]. Эндотелиит может быть одной из причин высокой распространенности венозного тромбоза, особенно характерного для поздних стадий заболевания [27]. Кроме того, возможны тромбозомболии в сосуды легких и периферические сосуды.

Так как описанные процессы способны приводить к развитию распространенного фиброза, необходимы соответствующие исследования после COVID-19, особенно перенесенного в тяжелой форме.

В настоящее время всем пациентам, поступившим в стационар с COVID-19, профилактически назначаются антикоагулянты. Однако еще нет достоверных данных о их влиянии на уменьшение тяжести заболевания и ответа на вопрос: есть ли необходимость в продолжительном приеме антикоагулянтов в последующем?

Среди других сердечно-сосудистых проблем изучается течение при COVID-19 острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии.

Коронарная патология

Пациенты с хронической ишемической болезнью сердца составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти [15]. При диагностике острого коронарного синдрома следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений – типичные клинические симптомы, изменения ЭКГ, нарушения локальной сократимости левого желудочка, характерные осложнения (нарушения ритма и острая сердечная недостаточность).

Рутинное определение уровня тропонина пациентам без клинических проявлений острого коронарного синдрома, имеющих только неспецифические симптомы на фоне коронавирусной инфекции, не рекомендуется. Аналогичным образом недостаточно изолированного повышения тропонина для диагностики инфаркта миокарда; необходимо учитывать клинические проявления, изменения ЭКГ, данные эхокардиографии.

BNP или NT-proBNP являются биомаркерами миокардиального стресса, но часто повышаются и у пациентов с тяжелыми респираторными заболеваниями. Изолированные изменения их уровня не должны служить основанием для изменения/интенсификации терапии сердечной недостаточности в отсутствие клинических оснований [15].

Пациентам с хронической ишемической болезнью сердца необходимо продолжить прием всех рекомендованных ранее препаратов, с особым вниманием к терапии, стабилизирующей бляшку (статины, ацетилсалициловая кислота, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β-адреноблокаторы).

Допуски к занятиям спортом основаны на общепринятых рекомендациях [22], ориентированных в основном на результаты максимального нагрузочного теста для определения толерантности к физической нагрузке, скрытой ишемии или электрической нестабильности миокарда.

Артериальная гипертензия

Так как не установлен целевой уровень артериального давления (АД) для больных COVID-19, следует использовать стандартные целевые уровни АД для пациентов с учетом возраста и коморбидной патологии. Коррекция артериальной гипертензии у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций. Следует избегать избыточного снижения АД, особенно менее 110/70 мм рт. ст.

Продолжается изучение ассоциации тяжелого течения инфекции и плохого прогноза с приемом препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, однако последние рекомендации не рекомендуют отмену этих препаратов, если пациент ранее получал их в плановом порядке [28].

Допуски к занятиям спортом основываются на общепринятых положениях, учитывающих возможность медикаментозного регулирования давления и наличия поражения органов-мишеней [22]. После перенесенной коронавирусной инфекции необходимо также иметь данные об отсутствии дополнительного повреждения миокарда

Дыхательная система

Основными проявлениями коронавирусной инфекции являются пневмония и острый дистресс-синдром. Что касается спортсменов, то существующие исследования показы-

вают, что примерно у 20–35% из тех, кто тренируется на выносливость, имеется склонность к хроническим респираторным инфекциям [29]. При легком отеке слизистых носа или покраснении в горле, как правило, занятия продолжаются. Однако дополнительное появление температуры 38°C, тахикардии, миалгии, кашля, дыхательных расстройств требует прекращения тренировок из-за опасности миокардита [30]. Склонность к таким инфекциям, астме или бронхоспазму при нагрузках – факторы, предрасполагающие к тяжелому течению коронавирусной инфекции.

Многие спортсмены, страдающие астмой или бронхоспазмом, пользуются кортикостероидами. В ранних сообщениях указывалось на опасность их применения при COVID-19. Однако данные, подтверждающие это, ограничены. Кроме того, среди заболевших COVID-19 доля лиц с астмой меньше, чем ожидалось в соответствии с их числом в популяции. Это может быть связано как с организационными мерами профилактики, так и с употреблением ингаляционных кортикостероидов [31]. В любом случае, если предписано их использование, рекомендуется его продолжить.

Еще одним нерешенным вопросом остается роль курения. На данный момент информация о связи курения с риском инфицирования SARS-CoV-2 несколько противоречива, но связь между курением и повышенным риском респираторных заболеваний очевидна.

Установлено, что пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, имеют свои морфофункциональные особенности – повреждаются клетки не только альвеолярного эпителия, но и сосудистого эндотелия [25, 26]. В результате пневмония усугубляется диссеминированным тромбозом мелких сосудов. Нельзя исключить и эмболии из периферических сосудов в легочные.

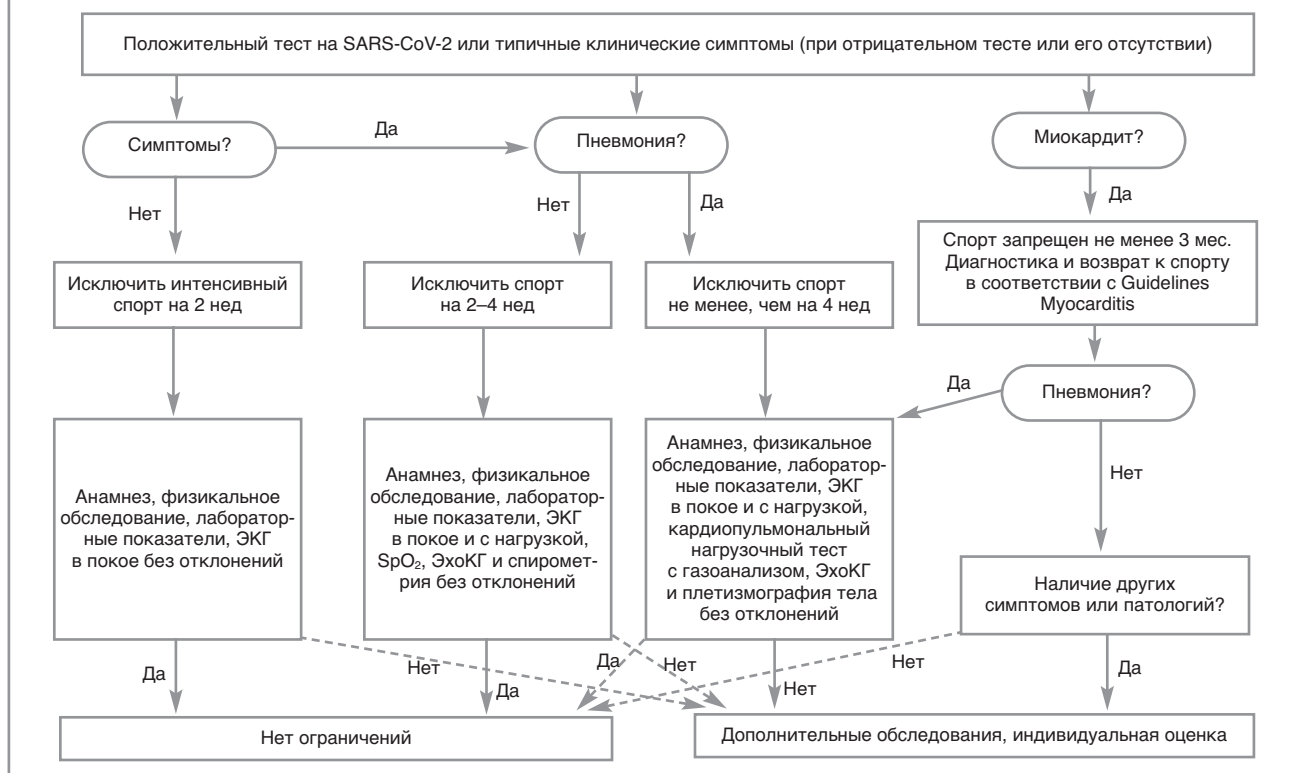
Поражение легких распространяется от периферии к центральным зонам легких, сопровождается повреждением и отеком альвеол, интерстициальным утолщением и уплотнением тканей [32]. Наиболее часто поражаются нижние доли легких. При компьютерной томографии выявляют двустороннее и периферическое «матовое стекло», консолидирующие помутнения легких, феномен «булыжной мостовой», линейные тени [33, 34]. По мере прогрессирования заболевания возрастают количество консолидированных зон и вероятность вовлечения обоих легких. Пик процесса достигается к 9–13-му дню. Если на ранних стадиях оба легких бывают изменены в среднем у 28% пациентов, то через 6–12 дней – у 88%. У больных развивается пневмония с риском респираторного дистресс-синдрома («шоковое легкое»). Относительное разрешение процесса отмечают через 20–25 дней, однако феномен «матового стека» может сохраняться длительное время. Наиболее тяжелым морфологическим последствием заболевания является фиброз легких.

Долговременные последствия коронавирусной пневмонии еще будут изучаться, но очевидно, что именно они могут оказаться ключевым звеном в ограничении высоких функциональных возможностей спортсмена. В связи с этим при допуске таких лиц к тренировкам необходимо проведение полноценной оценки состояния и функции легких.

Иммунная система

К настоящему времени считается, что регулярные нагрузки умеренного или интенсивного уровня полезны для нормального функционирования не только сердечно-сосудистой, но и иммунной системы и, вероятно, снижают риск респираторных инфекций [35, 36]. В то же время замечены особенности внезапных больших нагрузок, которые, возможно, кратковременно снижают иммунитет:

- 1) риск инфекции повышается после напряженного периода длительных и энергичных аэробных упражнений;
- 2) эпизоды энергичных упражнений в большом объеме могут привести к временному снижению уровня имму-

Алгоритм принятия решения о возвращении в спорт при инфекции SARS-CoV-2 ([41] с изменениями).

ноглобулина А в слюне, что влечет за собой более высокий риск развития оппортунистических инфекций;

- 3) возникает кратковременное уменьшение количества иммунных клеток в периферической крови, которое происходит в течение нескольких часов после энергичных упражнений и представляет собой период подавления иммунитета (так называемый период «открытого окна»).

Тем не менее дебаты на тему, подвержены ли спортсмены инфекциям в большей степени, чем обычная популяция, продолжаются до последнего времени [37]. Современная интерпретация 3-го пункта гласит, что переход иммунных клеток из крови в ткани при эпизодах интенсивных нагрузок способствует усиленному иммунному контролю, улучшению здоровья и снижению риска инфекционных заболеваний. А на восприимчивость к болезням влияют в большей степени другие факторы: психологический стресс, недостаточный сон, нарушения питания, циркадные сдвиги, наличие инфекций и вакцинаций в анамнезе, уровень гигиены, наличие в окружении спортсмена источников патогенов. Может ли дополнительно активироваться вирусная инфекция после больших нагрузок как таковых, остается спорным вопросом. В то же время известно, что умеренные нагрузки повышают защитный эффект прививок против гриппа и могут быть рекомендованы даже в период эпидемии [38].

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся и жизнеугрожающим высвобождением цитокинов [39]. Однако связь данного явления с предшествующим состоянием иммунитета не установлена.

К настоящему времени нет рандомизированных исследований о последствиях COVID-19 в спортивной популяции. Однако известны случаи заболеваний среди спортсменов, в том числе элитных. В связи с этим некоторые авторы, учитывая приведенные сведения о возможном снижении у них иммунитета, рекомендуют в период эпидемии тренировок нагрузки выполнять не более 60 мин в день на уровне не более 80% от максимальной интенсивности [40]. Нагрузки должны быть исключены при возникновении и прогрессировании заболевания. При легком течении воз-

врат к легкой физической активности возможен не ранее 10 дней от начала заболевания плюс 7 дней после полного разрешения симптомов.

Что касается дальнейшего изучения иммунитета у спортсменов, особенно перенесших COVID-19, необходимы дополнительные лабораторные анализы, в том числе с подтверждением наличия коморбидной инфекции в организме исследуемых лиц. Возможно, что исследования на основе иммунометаболизма могут быть ключевыми для дальнейшего понимания этих процессов.

Заключение

Существующие данные свидетельствуют о наличии определенных особенностей у спортсменов в отношении чувствительности к коронавирусной инфекции, факторах риска для дыхательной и сердечно-сосудистой системы, в основном и определяющих их функциональные возможности. Рабочие рекомендации по возвращению в спорт в связи с этим могут выглядеть особым образом (см. рисунок). Очевидно, что меры предупреждения инфицирования и трансмиссии SARS-CoV-2 должны включать как общепринятые, так и специфические – связанные с наличием тесных контактов в период тренировок и соревнований без возможности ношения при этом масок, общих помещений и инвентаря и т.п.

Спортсмены представляют собой группу населения, которая быстрее всех станет подвергаться значительным физическим нагрузкам после окончания пандемии. В условиях недостаточных знаний о каких-либо отдаленных последствиях вирусной инфекции для организма возврат к профессиональному спорту должен быть строго регламентирован. Спортивным врачам еще предстоит набирать соответствующий опыт. Мы надеемся, что знакомство с существующей на данный момент информацией будет способствовать повышению профессиональных знаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382 (16): 1564–7. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
2. Zitek T. The Appropriate Use of Testing for COVID-19. *West J Emerg Med*. 2020; 21 (3): 470–2. DOI: 10.5811/westjem.2020.4.47370
3. Bachelet VC. Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature. *Medwave* 2020; 20 (3): e7890. DOI: 10.5867/medwave.2020.03.7891
4. Mann RH, Clift BC, Boykoff J, Bekker S. Athletes as community; athletes in community: covid-19, sporting mega-events and athlete health protection. *Br J Sports Med* 2020; bjsports-2020-102433. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102433
5. Timpka T. Sport in the tracks and fields of the corona virus: Critical issues during the exit from lockdown [published online ahead of print, 2020 May 5]. *J Sci Med Sport* 2020; S1440-2440(20)30524-7. DOI: 10.1016/j.jsams.2020.05.001
6. Chen P, Mao L, Nassiss GP et al. Returning Chinese school-aged children and adolescents to physical activity in the wake of COVID-19: Actions and precautions. *J Sport Health Sci* 2020; S2095-2546(20)30049-1.
7. World Health Organization. Physical activity and young people: recommended levels of physical activity for children aged 5–17 years. https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_young_people/en/
8. Braun T, Kahanov L. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection rates and management among student-athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50 (9): 1802–9.
9. Peterson AR, Nash E, Anderson BJ. Infectious disease in contact sports. *Sports Health* 2019; 11 (1): 47–58. DOI: 10.1177/1941738118789954
10. Young LM, Motz VA, Markey ER et al. Recommendations for best disinfectant practices to reduce the spread of infection via wrestling mats. *J Athl Train* 2017; 52: 82–8.
11. Kahanov L, Gilmore EJ, Eberman LE et al. Certified athletic trainers' knowledge of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and common disinfectants. *J Athl Train* 2011; 46: 415–23.
12. LaBelle MW, Knapik DM, Arbogast JW et al. Infection Risk Reduction Program on Pathogens in High School and Collegiate Athletic Training Rooms. *Sports Health* 2020; 12 (1): 51–7. DOI: 10.1177/1941738119877865
13. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104 (3): 246–51. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022
14. McHugh C, Hind K, Cunningham J et al. Career in sport does not eliminate risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of the cardiovascular health of field-based athletes. *J Sci Med Sport* 2020. pii: S1440-2440(19)31629-9. DOI: 10.1016/j.jsams.2020.02.009
15. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Российское кардиологическое общество. https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/rukovodstvo_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolezney_sistemy_krovoobrascheniya_bsk_v_kontekste_pandemii_covid19/ [Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases (BSC) in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Cardiology Society. https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/rukovodstvo_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolezney_sistemy_krovoobrascheniya_bsk_v_kontekste_pandemii_covid19/ (in Russian).]
16. Bohm P, Scharhag J, Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 649–56. DOI: 10.1177/2047487315594087
17. Hamon KG, Asif IM, Maleszewski JJ et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes: a decade in review. *Circulation* 2015; 132: 10–9.
18. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2108–15.
19. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 1003–8. DOI: 10.1111/jce.14479
20. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the cardiovascular system: A Review. *JAMA Cardiol* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
21. Waterhouse DF, Ismail TF, Prasad SK et al. Imaging focal and interstitial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance in athletes with left ventricular hypertrophy: implications for sporting participation. *Br J Sports Med* 2012; 46 (Suppl. 1): i69–77. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091482
22. Шарыкин А.С., Бадтиева В.А. Структурные заболевания сердечно-сосудистой системы, препятствующие участию в учебно-тренировочном процессе и спортивных соревнованиях на этапах спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2018; 150 (5): 4–14. [Sharykin A.S., Badtieva V.A. Structural diseases of the cardiovascular system that impede participation in the educational process and sports competitions at the stages of sports development and higher sportsmanship. *Physiotherapy and sports medicine*. 2018; 150 (5): 4–14 (in Russian).]
23. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019; 40: 19–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy730
24. Perrella A, Trama U, Bernardi FF et al. Editorial – COVID-19, more than a viral pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (9): 5183–5. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21216
25. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020.
26. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost*. 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1712155
27. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020; 201544. DOI: 10.1148/radiol.2020201544
28. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 2020; 26 (5): 370. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013
29. Hull JH, Loosemore M, Schwellnus M. Respiratory health in athletes: facing the COVID-19 challenge. *Lancet Respir Med* 2020; S2213-2600(20)30175-2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30175-2
30. Gonzalez A, Mares AV, Espinoza DR. Common Pulmonary Conditions in Sport. *Clin Sports Med* 2019; 38 (4): 563–75. DOI: 10.1016/j.csm.2019.06.005
31. The Lancet Respiratory Medicine. Reflecting on World Asthma Day in the era of COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (5): 423. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30184-3
32. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anaesthesia* 2020. DOI: 10.1111/anae.15082
33. Bernheim A, Mei X, Huang M et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; 295 (3): 200463. DOI: 10.1148/radiol.2020200463
34. Pan F, Ye T, Sun P et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295 (3): 715–21. DOI: 10.1148/radiol.2020200370
35. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci* 2019; 8 (3): 201–17. DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009
36. Campbell JP, Turner JE. Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. *Front Immunol* 2018; 9: 648. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00648
37. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev* 2020; 26: 8–22.
38. Zhu W. Should, and how can, exercise be done during a coronavirus outbreak? An interview with Dr. Jeffrey A. Woods. *J Sport Health Sci* 2020; 9 (2): 105–7. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.01.005
39. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6.(28.04.2020). Минздрав России. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). Ministry of Health of Russia. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (in Russian).]
40. Toresdahl BG, Asif IM. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Considerations for the Competitive Athlete. *Sports Health* 2020. DOI: 10.1177/1941738120918876
41. Nieß AM, Bloch W, Friedmann-Bette B et al. Position stand: return to sport in the current Coronavirus pandemic (SARS-CoV-2/COVID-19). *Dtsch Z Sportmed* 2020; 71 (5): E1–E4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бадтиева Виктория Асланбековна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. филиалом №1 (Клиника спортивной медицины) ГАУЗ МНПЦ МРВСМ, проф. каф. восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФДПОП ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4291-679X

Шарыкин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-кардиолог ГАУЗ МНПЦ МРВСМ. E-mail: sharykin1947@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5378-7316

Зеленкова Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, сертифицированный врач МОК по спортивной медицине, науч. сотр. лаб. спортивной физиологии Университета Сарагосы, ассистент каф. восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФДПОП ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2166-6704

Viktoriya A. Badtieva – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Moscow Scientific-Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4291-679X

Aleksandr S. Sharykin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Scientific-Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine. E-mail: sharykin1947@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5378-7316

Irina E. Zelenkova – Cand. Sci. (Med.), Universidad de Zaragoza, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2166-6704

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Кардиология: время генетики

(по материалам конгресса «Генетика и сердце», 24–25 января 2020 года, Москва)

Н.А. Соничева^{✉1}, Д.А. Затеищikov^{2,3}

¹Международная генетическая лаборатория Health in Code, Ла Корунья, Испания;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

✉natalia.sonicheva@healthincode.com

Аннотация

Наследственные кардиоваскулярные заболевания вносят весомый вклад в структуру сердечно-сосудистой патологии. Статья посвящена обзору материалов по генетически обусловленным кардиологическим заболеваниям, которые обсуждались на прошедшем в Москве Первом Международном конгрессе «Генетика и сердце». Приведены наиболее актуальные на сегодняшний день данные по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиям, наследственным проблемам аритмогенеза. Перечислены основные участники конгресса.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, каналопатии, аритмогенная кардиомиопатия, легочная гипертензия, генетические заболевания миокарда, конгресс «Генетика и сердце».

Для цитирования: Соничева Н.А., Затеищikov Д.А. Кардиология: время генетики (по материалам конгресса «Генетика и сердце», 24–25 января 2020 года, Москва). Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 35–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185

Conference Proceedings

Cardiology: genetics' time

(by the materials of the “Genetics and Heart” Congress, January 24–25, 2020, Moscow)

Natalia A. Sonicheva^{✉1}, Dmitry A. Zateyshchikov^{2,3}

¹Health in Code, La Coruña, Spain;

²City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy, Moscow, Russia

✉natalia.sonicheva@healthincode.com

Abstract

Hereditary cardiovascular diseases are of great importance in the structure of cardiovascular disease. The article provides a review of materials on genetically mediated heart diseases, which were discussed at the “Genetics and Heart” First International Congress (Moscow). The most relevant current data on hypertrophic and dilated cardiomyopathies as well as hereditary issues of arrhythmogenesis are presented. The main participants of the congress are listed.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, channelopathy, arrhythmogenic cardiomyopathy, pulmonary hypertension, myocardium genetic diseases, “Genetics and Heart” Congress.

For citation: Sonicheva N.A., Zateyshchikov D.A. Cardiology: genetics' time (by the materials of the “Genetics and Heart” Congress, January 24–25, 2020, Moscow). Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 35–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185

Наследственные кардиоваскулярные заболевания вносят весомый вклад в структуру сердечно-сосудистой патологии. Причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых пациентов до 35 лет являются первичные кардиомиопатии или каналопатии в 10–15% случаев [1]. Необычайный прогресс, достигнутый в молекулярной генетике наследственных кардиоваскулярных заболеваний, позволяет выявить их в ранние сроки и определить тактику ведения этих больных, а также их родственников.

На сегодняшний день генетическая диагностика включена в большинство международных руководств с высоким классом доказательности (IV). В настоящее время показания к генетическим исследованиям внесены в клинические рекомендации по синдрому удлиненного интервала QT [2], гипертрофической (ГКМП) [3], аритмогенной (АКМП) [1], дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [4], легочной гипертензии. Генетическое исследование аутопсийного материала показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные кардиоваскулярные заболевания [5].

Генетическая диагностика в кардиологии представляет сложную задачу, поскольку наследственные кардиоваскулярные заболевания являются чрезвычайно гетерогенными и в их патогенезе участвует большое количество разных генов. Например, в панель диагностики ДКМП входят 98 генов, поскольку заболевание проявляется в виде нарушений в белках цитоскелета, ядерной оболочки, саркомеров, десмине и других структурных белках. Секвенирование, а особенно интерпретация результатов, представляет крайне сложную задачу. В настоящее время основным методом диагностики кардиомиопатий является метод NGS-секвениро-

вания (метод массивного параллельного секвенирования), позволяющий одновременно изучать большое количество генов. NGS-секвенирование осуществляется с помощью повторяющихся циклов удлинения цепи, индуцированного полимеразой, или многократного лигирования олигонуклеотидов. В ходе NGS-секвенирования могут генерироваться до сотен мегабайт и гигабайт нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл. Данная технология, начав свое развитие 8 лет назад и продолжая постоянно совершенствоваться, позволила снизить цену крупномасштабных исследований на несколько порядков. Однако в России на сегодняшний день данный вид исследования не зарегистрирован и генетические лаборатории не имеют возможность выдавать сертифицированные заключения, а также не обладают достаточным опытом в корректной интерпретации данных таких исследований с клинической точки зрения.

Данная проблема, а также нарастающее значение генетической диагностики в кардиологии послужили причиной для создания в декабре 2017 г. Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики (НЛКГ). Президентом НЛКГ стал заведующий первичным сосудистым отделением Государственной клинической больницы №51, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ профессор Д.А. Затеищikov. Директор НЛКГ – начальник отдела научной информации ФГБУ ДПО ЦГМА И.К. Иосава, секретарь НЛКГ – руководитель по развитию международной генетической лаборатории Health in Code Н.А. Соничева.

Кроме того, в состав президиума НЛКГ вошли ведущие кардиологи и генетики крупнейших регионов России, а также международные коллеги. Инициатива НЛКГ была поддержана рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов (ЕОК).

Цель создания НЛКГ – развитие российской кардиологической генетики, привлечение специалистов, интересующихся данной проблемой. В задачи входит организация информационно-образовательной работы среди кардиологов и генетиков в виде создания информационного портала, проведения образовательных программ, сотрудничества с мировыми организациями, обеспечение научных публикаций, внедрение в клиническую практику методов генетического анализа для выявления наследственно-обусловленных заболеваний у пациентов и их родственников с целью оптимизации проводимого лечения и профилактики осложнений, что, безусловно, приведет к развитию персонализированной медицины и снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Работа НЛКГ началась с организации региональных конференций в крупнейших городах РФ: Москва, Санкт-Петербург, Казань, Самара, – создания сайта www.nlcg.ru, где заинтересованные коллеги могут зарегистрироваться и получить информацию обо всех возможных методах генетического исследования в России и за рубежом, а также ознакомиться с самыми современными научными публикациями по генетике в кардиологии. Кроме того, на сайте опубликованы все актуальные проекты и регистры в области кардиогенетики.

Долгожданным событием явился Первый Международный конгресс «Генетика и сердце», прошедший 24–25 января 2020 г. в Москве.

Организаторами конгресса выступили ФГБУ ДПО ЦГМА и НЛКГ. Проведение конгресса получило поддержку рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда ЕОК, и среди гостей и участников конгресса были президент рабочей группы профессор Yehuda Adler и вице-президент кардиолог, профессор Antonis Pantazis.

Главная идея конгресса заключалась в объединении детских и взрослых кардиологов, генетиков, специалистов общей практики. Именно мультидисциплинарный подход в работе вызвал большой интерес у всех участников мероприятия.

На конгрессе присутствовали 650 участников, и 900 человек подключились к онлайн-трансляции, что значительно обогнало все предыдущие мероприятия по данной теме, показав актуальность развития генетической диагностики в России и подчеркнув, что такие мероприятия нужно делать на ежегодной основе.

Профессор Y. Adler открыл конгресс совместно с профессором Д.А. Затеищиковым; профессором С.Н. Терещенко, руководителем отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБОУ ДПО РМАНПО; профессором М.А. Школьниковой, научным руководителем ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; членом-корреспондентом РАН Е.В. Парфеновой, заместителем генерального директора, директором Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

В конгрессе приняли участие ведущие кардиологи Азербайджана, Белоруссии, Болгарии, Великобритании, Германии, Израиля, Испании, Италии, США, Узбекистана.

С российской стороны в конгрессе приняли участие сотрудники ведущих лечебных учреждений страны: ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Томского НИИ кардиологии, ОСП «НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» и др., врачи из более чем 30 городов РФ.

Конгресс позволил вплотную подойти к созданию международного консорциума по исследованию кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения.

На пленарных заседаниях и симпозиумах участники конгресса обсудили риски внезапной смерти у больных с генетически обусловленными заболеваниями; прогноз при кардиомиопатиях; проблемы реальной клинической практики в оценке риска ВСС у больных ГКМП; наследственные нарушения липидного обмена; проблемы наследственных кардиоваскулярных заболеваний у детей; интервенционные методы лечения у больных с наследственными заболеваниями; проблему амилоидоза, легочной гипертензии, перикардитов; некоторые аспекты кардиоонкологии; а также проблему наследственных сердечно-сосудистых заболеваний у спортсменов и многие другие темы.

Основными темами симпозиумов и докладов стали кардиомиопатии, каналопатии, легочная гипертензия, наследственные дислипидемии и заболевания перикарда и соединительной ткани.

Кардиомиопатиям было посвящено большинство тем конгресса, учитывая частоту встречаемости данных патологий и их связь с ВСС.

William John McKenna, почетный профессор медицины в Университете Абердина и адъюнкт-профессор сердечно-сосудистой медицины в Йельском университете, генеральный и медицинский директор кардиологической клиники Hamad Medical Corporation (Доха, Катар), подробно рассказал о классификации и генетическом разнообразии наследственных кардиомиопатий, сделав акцент на ГКМП. Профессор поделился своим опытом, стоявшим у истоков открытия этого сложного заболевания, его современной классификации, генетической диагностики и лечения.

ГКМП является самой частой причиной ВСС [6]. Определение: ГКМП характеризуется гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) неясной этиологии, не связанной с нагрузкой давлением или клапанными поражениями. Диагностика этого типа заболеваний миокарда основана на регистрации эхокардиографических изменений в уже развернутой стадии заболевания – критерием считается наличие утолщения ≥ 15 мм одного или более сегментов ЛЖ. В некоторых случаях диагностика этого заболевания очень сложная, и не всегда на эхокардиограмме бывают видны первые проявления болезни. Профессор W. McKenna подчеркивал в своем докладе роль ЭКГ-диагностики при кардиомиопатиях, особенно роль зубца T и его инверсии как раннего проявления в I, aVL, V4–6 при ГКМП и в V1–3 – при АКМП. Особенную роль в таких и других случаях диагностики ГКМП он уделяет генетической диагностике. На сегодняшний день международное экспертное сообщество признает обязательным генетическое исследование больного ГКМП и всех связанных родственников (класс доказательности IB). Именно генетическое тестирование может выявить проблему ранней и своевременной диагностики ГКМП, поскольку только по клиническим критериям это сделать достаточно сложно. Чаще всего отмечается вовлечение межжелудочковой перегородки, а также феномен disarray (беспорядочное расположение) кардиомиоцитов и фиброз. Фибрилляция предсердий является частым осложнением при этой патологии, и такие пациенты, по-видимому, имеют более высокий риск тромбоэмболических осложнений [3].

Тип наследования – аутосомно-доминантный, мутации в генах, кодирующих саркомерные белки, чаще всего миозин-связывающий белок С сердечного типа – MYBPC3 (15–30%) или β -изоформу тяжелой цепи миозина – MYH7 (15–30%). Однако современные технологии секвенирования позволяют идентифицировать генетические причины заболевания у 50–70% пациентов с клиникой ГКМП [1, 3]. Вероятность получения положительного результата выше, если у пациента есть четкая клиническая картина болезни и семейный анамнез заболевания или случаи ВСС в семье.

Саркомерные генные мутации являются наиболее частыми причинами заболевания, поэтому часто ГКМП называют болезнью саркомера. Однако мутации во многих дру-

гих генах могут также быть ответственными за развитие ГКМП [3]. Всесторонний генетический скрининг ГКМП должен рассматривать гены RASопатии (Нунан, Костелло, другие сердечно-сосудистые синдромы), митохондриальные болезни (митохондриальный геном или ядерный геном), факторы транскрипции, структурные белки цитоскелета (DES, FLNC и др.), белки, регулирующие кальций (PLN), гликогенные заболевания (болезнь Данона, PRKAG2, болезнь Помпе, болезнь Фабри), амилоидоз (TTR) и многие другие [1–3, 6–17].

На сегодняшний день полная таргетная панель для диагностики ГКМП в специализированных лабораториях включает в себя 118 генов. Если результат генетического исследования положительный, то это подтверждает диагноз на 100% и позволяет начать скрининг родственников и динамическое наблюдение за носителями с учетом тяжести каждого выявленного варианта. Если же он отрицательный, нужно проанализировать еще раз клиническую картину заболевания, семейную историю болезни (в некоторых случаях встречаются впервые возникшие мутации *de novo*, чаще характерные для фенкопий ГКМП), выбранную панель для исследования и лабораторию, где подобное исследование проводилось. Отрицательный результат не снимает диагноз ГКМП, так как информация о новых генах и вариантах продолжает накапливаться, поэтому в любом случае генетическое исследование является дополнительным методом диагностики, не исключающим других методов исследования.

Диагностика всех редких наследственных заболеваний требует специфических знаний не только в области клинической медицины, но и в области молекулярной биологии и генетики, а также мультидисциплинарного подхода. Болезнь Фабри можно диагностировать, зная ранние симптомы заболевания, что позволит начать генотип-специфическую терапию до развития тяжелого поражения органов [17].

Диагностика и лечение амилоидоза, труднодиагностируемого заболевания с неблагоприятным прогнозом, также была широко освещена на конгрессе, с учетом его этиологии, диагностики и новых перспективных методов лечения [18].

Одним из инновационных докладов о новых генах, открытых недавно в генетической диагностике ГКМП, стал доклад ученого **Juan Pablo Ochoa**, PhD, кардиолога, научного сотрудника генетической лаборатории Health in Code, Ла-Корунья, Испания.

Ученый совместно с коллегами в 2018 г. выявил возможность участия мутаций гена *Formin homology 2 domain containing 3 (FHOD3)*, участвующего в организации саркомера (миофибриллогенезе) и поддерживающего сократительный аппарат кардиомиоцитов. Роль данного гена в развитии ГКМП доказана в результате NGS-секвенирования 3189 пробандов с ГКМП: 1915 пациентов были с другими кардиомиопатиями или BCC и 2777 – присутствовали в группе контроля. По результатам исследования выявлено, что данный ген ответственен за 1–2% случаев с ГКМП, поэтому он обязательно должен быть включен в основную панель генов по ГКМП [19, 20].

Лечение ГКМП независимо от генетических нарушений на сегодняшний день симптоматическое, однако имеющиеся исследования уже показали перспективу генной терапии в ближайшем будущем. Лечение включает в себя устранение осложнений и профилактику развития жизнеугрожающих аритмий. В настоящее время разрабатываются патогенетические методы лечения, основанные на генной терапии [21].

Одним из важнейших пленарных докладов стал доклад **Antonis Pantazis**, вице-президента рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда ЕОК, о **наследственных сердечно-сосудистых заболеваниях и спорте**.

Широко известно, что наследственные кардиомиопатии являются ведущей причиной ВСС/остановки сердца среди молодых спортсменов. Причина этого – достаточно редкая

частота выявляемости данных заболеваний, что приводит к отсутствию систем национальных регистров и систем стратификации рисков и прогноза в этой когорте больных. Смерть может наступить как первый симптом у таких пациентов, в связи с чем чрезвычайно важно проводить дифференциальную диагностику между физиологической гипертрофией сердца спортсмена и ГКМП (в этом случае генетика может оказать существенную помощь). Большинство спортсменов бессимптомные, и первым симптомом будут являться изменения на электрокардиограмме (ЭКГ). Отсутствие изменений на ЭКГ говорит в пользу здорового сердца. Однако и наличие изменений не всегда говорит о присутствии патогенной гипертрофии миокарда. Спектр аномального ЭКГ-паттерна присутствует у 40% спортсменов, в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, и особенно это касается спортсменов, участвующих в видах спорта на выносливость (сайклинг, марафон на длинные дистанции, лыжи, плавание, бокс, гребля и т.д.) [22]. ЭКГ в 12 отведениях аномальная у 95% взрослых спортсменов с ГКМП. Высокий вольтаж QRS часто встречается у больных ГКМП независимо от вида спорта. Ему сопутствуют инверсия зубца T в нижних и боковых отведениях и депрессия сегмента ST. Часто присутствует наличие патологического зубца Q.

Отдельная секция была посвящена хирургическим методам лечения ГКМП и трансплантации сердца под председательством **Hubert Seggewiss**, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения кардиомиопатий в клинике Julius-Spital (Вюрцбург, Германия). Профессор Н. Seggewiss является ведущим мировым экспертом по септальной алкогольной абляции при обструктивной форме ГКМП. Он провел более 1 тыс. подобных операций с выживаемостью, подобной исследованию А. Batzner при 95% доверительном интервале ($n=952$; $6,0 \pm 5,0$ года) [23].

Российские кардиохирурги **А.В. Лысенко**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва), и **А.В. Афанасьев**, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург Центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» (Новосибирск), также поделились своим хирургическим опытом в лечении ГКМП. **Е.Д. Космачева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (Краснодар), осветила терапевтические аспекты трансплантации сердца в основном при сердечной недостаточности при ДКМП.

Доклад по **сердечной недостаточности** был представлен в пленарной сессии **С.Н. Терещенко**, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Последующий доклад по генетическим аспектам ДКМП представил **Michael Arad**, ведущий кардиолог и руководитель отделения заболеваний миокарда и наследственных заболеваний сердца в медицинском центре им. Хаима Шиба, профессор Sackler School of Medicine Университета Тель-Авива (Израиль).

ДКМП – группа заболеваний, которой на конгрессе было отведено значительное время, характеризующаяся дилатацией ЛЖ, систолической дисфункцией и фиброзом, а кроме того, ВСС, ассоциированной с сердечной недостаточностью и тромбозом [24]. Семейное заболевание наблюдается в 20–35% случаев, первоначально диагностированных как идиопатические ДКМП. Семейные ДКМП в основном наследуются по аутосомно-доминантному типу. ДКМП генетически гетерогенна, в настоящее время сообщается о 98 генах. Генетическая диагностика ДКМП чрезвычайно сложная вследствие большой гетерогенности заболевания. Большинство генотипических положительных и тяжелых случаев представлено следующими четырьмя генами: титин

(TTN) – 25% случаев, тяжелая цепь β -миозина (MYH7), сердечный тропонин Т (TNNT2) и самые опасные ДКМП представлены вариантами в гене ламин А/С (LMNA).

Разнообразие генетической этиологии ДКМП вызывает разнообразные клинические фенотипы заболевания: изолированная ДКМП, ДКМП + миопагии, ДКМП с нарушениями проводимости, вызванные прежде всего мутациями в LMNA, DES или SCN5A. В этом случае эффективность генетического тестирования особенно высокая. Обнаружение мутации в LMNA позволяет выявлять носителей для их раннего наблюдения и своевременного вмешательства для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора вследствие высокого риска злокачественных аритмий [25] при ДКМП и некомпактном миокарде ЛЖ (НМЛЖ), ДКМП и АКМП (изменения структуры десмосом, ламин А/С, десмина, мутации в генах SCN5A, PLN, FLNC) [26].

Симпозиум по **некомпактной кардиомиопатии**, председателем которого была Е.Н. Басаргина, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделением кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (Москва), посвящен генетическому и фенотипическому разнообразию этого заболевания.

В докладе по данным российского многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ Р.П. Мясников, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» (Москва), представил данные Российского многоцентрового регистра пациентов с некомпактным миокардом. В частности, проанализированы типы ремоделирования миокарда при семейных формах заболевания. Семейные формы НМЛЖ имеют разные типы ремоделирования миокарда и варианты клинического течения. Наиболее распространенным оказался дилатационный тип ремоделирования, реже встречались изолированный некомпактный миокард с сохранной фракцией выброса и гипертрофический тип. В семьях возможно сочетание разных типов ремоделирования. Дилатационный тип ассоциирован с наиболее тяжелой клинической картиной.

Проблемы генетики аритмогенеза также были затронуты во время конгресса. АКМП представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим жировым и фиброзным замещением кардиомиоцитов и ведущее к жизнеугрожающим аритмиям и сердечной недостаточности. До недавнего времени считалось, что при этом заболевании в процесс вовлекается правый желудочек – ПЖ (заболевание называлось аритмогенной дисплазией ПЖ). Однако в последнее время в связи с развитием генетической диагностики и открытием генов десмосомальных белков (якорных соединений между кардиомиоцитами) доказано, что ЛЖ также может вовлекаться в процесс и может быть доминирующим, вызывая высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий, ведущих к внезапной смерти в молодом возрасте [16, 27, 28].

Частота встречаемости АКМП 1:5000 в общей популяции, при этом следует отметить неоднородность географического распределения и более высокую частоту выявления АДПЖ в некоторых регионах. Тип наследования – ауто-сомно-доминантный, и основными генами, вызывающими болезнь, являются плакофинин (PKP2) – приблизительно в 40% случаев, десмоплакин (DSP) [27], десмоглеин (DSG2), десмоколин (DSC2), плакоглобин (JUP). Всего панель включает в себя 26 генов, однако она постоянно пополняется вследствие непрерывного развития генетической диагностики этого заболевания [8].

Диагностика основана на больших и малых критериях Маклена, которые были пересмотрены в 2010 г. в связи с появлением и постоянным обновлением информации [16]. Диагностика часто довольно сложна вследствие гетерогенности клинической презентации, крайне высокой вариабельности внутри- и межсемейной экспрессии и неполной

пенетрантности. Идентификация мутаций, связанных с болезнью, рассматривается как основной диагностический критерий заболевания [29]. Таким образом, генетическое исследование является обязательным в диагностическом процессе. О.Е. Велеславова, научный сотрудник НКиОЦ «Кардиология» ФГБОУ ВО СПбГУ, от лица группы ученых Санкт-Петербурга представила свои данные ведения больных с этой жизнеугрожающей патологией [28, 29].

В генетике аритмогенеза ключевую роль занимают наследственные каналопатии, такие как синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ), которые часто характеризуются специфическими аномалиями ЭКГ либо на исходном уровне, либо во время физической нагрузки (например, КПЖТ и LQTS), лихорадки (например, синдром Бругада) или фармакологической провокационной пробы (например, синдром Бругада), при этом структурных патологий сердца не наблюдается, что осложняет постановку правильного диагноза.

Подробно о рисках развития злокачественных аритмий при синдроме удлиненного интервала QT рассказал **Andrea Mazzanti**, кардиолог, научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии ICS Maugeri IRCCS (Павия, Италия).

В случае синдрома удлиненного интервала QT генетическая диагностика играет решающую роль в терапевтических рекомендациях, поскольку подходы к ведению больных зависят от пораженного гена [21]. Прогностические более неблагоприятно протекают варианты 2 и 3-го типа, а также рецессивные формы заболевания и случаи с компаундными (биаллельными) мутациями [30]. Эффективность генетического исследования составляет 75–80%. У 1/2 неслеченных и недиагностированных больных первый аритмический эпизод развивается до 40 лет [31]. Для лечения всех типов удлиненного интервала QT используются β -адреноблокаторы, среди которых надолол (отсутствует в РФ) показал наибольшую эффективность [32]. При синдроме удлиненного интервала QT 3-го типа при QTc $\geq$ 500 мс рекомендовано использование блокаторов натриевых каналов, в частности мексилетина (класс доказательности IIb) [5].

При постановке диагноза КПЖТ, в основном вызываемой мутациями в генах RYR2 и CASQ2, регулирующими выход кальция из саркоплазматического ретикулума и тем самым регулируемыми сердцебиением, назначение β -адреноблокаторов сможет предотвратить возникновение жизнеугрожающих аритмий [8, 33]. Эффективность генетического исследования составляет 80%.

В структуре наследственных кардиоваскулярных заболеваний важную роль играет **наследственная легочная артериальная гипертензия**, о которой рассказал профессор Д.А. Затеищikov. Он представил морфогенетическую классификацию заболевания и рассказал о возможности применения генотипирования в качестве своеобразной молекулярной биопсии при рецессивной форме заболевания.

Важнейшей темой стала тема **правильной интерпретации генетического исследования и практического применения генетической диагностики**, которую осветила Н.А. Соничева, секретарь НЛКГ.

Генетические исследования при правильной клинической интерпретации в лабораториях, имеющих достаточную базу данных пациентов с наследственными кардиоваскулярными заболеваниями, дают возможность определить прогноз течения болезни для пробанда и родственников, зная патогенный вариант, приведший к развитию заболевания. По клинической картине такое сделать сложно, учитывая значительную гетерогенность заболевания, отсутствие часто семейного анамнеза, а также невозможность определения 5-летнего прогноза из-за меняющейся клинической картины болезни. Кроме того, появилась возможность с использованием базы данных оценить время постановки диагноза, а также степень проявления тех или иных клинических симп-

томов (например, степень гипертрофии межжелудочковой перегородки ЛЖ, степень удлинения QT на ЭКГ, степень дилатации ЛЖ и т.д.) [34]. Проведение генетической диагностики в специализированных лабораториях вошло в руководство по ГКМП как класс доказательности ПС [3].

Основная проблема среди кардиологов заключается в ограниченной способности интегрировать генетическую информацию в схемы лечения пациентов с наследственными кардиоваскулярными заболеваниями и стратификации рисков и количественной оценки риска ВСС [6]. По этой причине генетические лаборатории должны иметь клинические кардиологов, которые могут дать правильную интерпретацию генетического исследования, чтобы применить его к клинической практике. Также необходимо проводить семейный скрининг заболевания у родственников при обнаружении патогенного варианта для раннего выявления носителей и предотвращения ВСС. Раннее выявление носителей оправдано экономически и психосоциально. Здоровые родственники-носители должны быть исключены из дальнейшего наблюдения.

Еще одним блестящим результатом конгресса стало объединение усилий детских и взрослых кардиологов, что произошло впервые на этом конгрессе. Важность объединения усилий была озвучена М.С. Харлап, кандидатом медицинских наук, ведущим научным сотрудником отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» (Москва).

По определению Всемирной организации здравоохранения все хронические заболевания требуют непрерывного наблюдения [35]. Курация таких наследственных заболеваний, как каналопатии, требует преемственности работы между детскими и взрослыми кардиологами и формирования системы оказания помощи пациентам с орфанными заболеваниями [36].

Ведение пациентов с наследственными аритмиями во взрослом возрасте требует: коррекции терапии в зависимости от изменения клинической картины заболевания и антропометрических параметров пациентов; обсуждения с пациентами женского пола особенностей ведения беременности; семейного скрининга; генетического тестирования в случае отсутствия верифицированного генотипа, а также своевременного тестирования антиаритмических устройств и контроля сроков их замены; знания особенностей программирования имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с первичными электрическими заболеваниями.

В январе 2021 г. в Москве запланировано проведение второго конгресса «Генетика и сердце». Информация об этом конгрессе и регистрация на него скоро появятся на обновленном сайте www.nlccg.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Charron P, Arad M, Monserrat L et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; 31 (22): 2715–28.
- Ackerman M et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on Genetic Testing. *Heart Rhythm* 2011; 8 (8).
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35 (39): 2733–79.
- Jan Haas et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015; 36: 1123–35.
- Priori SG et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 36 (9): 746–837.
- Manonelles P et al. Estudio de la muerte súbita en deportistas españoles. *Investig Cardiovasc* 2006; 9 (1): 55–73.
- Hayashi M et al. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; 116: 1887–906.
- Monserrat L. Perspectives on current recommendations for genetic testing in HCM. *GCSP* 2018; 23.
- Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2109–18. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr082
- Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2015; 116: 1919–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304030
- Charron P, Carrier L, Dubourg O et al. Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Couns* 1997; 8: 107–14.
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm* 2012; 9: 57–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.009
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381: 242–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3
- Garcia-Gustinián D et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain. *Heart* 2015; 101: 1047–53.
- Rapezzi C et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34 (19): 1448–58.
- Харлап М.С., Мясников Р.П., Павлунина Т.О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (7): 80–3. [Kharlap M.S., Miasnikov R.P., Pavlunina T.O. et al. Kardiologicheskii fenotip bolezni Fabri. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2018; 23 (7): 80–3 (in Russian).]
- Falk RJ et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1323–41.
- Ochoa JP et al. Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2018; 72 (20).
- Ochoa JP et al. Deletions of specific exons of FHOD3 detected by next-generation-sequencing are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genetics* 2020.
- MyoKardia Announces Primary and All Secondary Endpoints Met in Phase 3 EXPLORER Clinical Trial of Mavacamten for the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy News relises.
- Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000; 102: 278–84.
- Batzner A et al. Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3087–94.
- Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010; 375: 752–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62023-7
- Fernández X et al. Sudden Death in a Patient With Lamin A/C Gene Mutation and Near Normal Left Ventricular Systolic Function. *Int J Cardiol* 2008.
- Ortiz Genga MF et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (22).
- López-Ayala JM et al. Desmoplakin truncation and ALVC: characterizing a phenotype. *Europace* 2014.
- Гордеева М.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти молодых людей. *Вестн. аритмологии.* 2012; 69. [Gordeeva M.V. et al. Aritmogennaya kardiomiopatiya/dislaziya pravogo zheludochka kak prichina vnezapnoi serdchnoi smerti molodykh liudei. *Vestn. aritmologii.* 2012; 69 (in Russian).]
- Fedyakov MA, Veleislavova OE, Romanova OV et al. New frameshift mutation found in PKP2 gene in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a family case study. *Vestnik of Saint Petersburg University* 2019; 14.
- Arbustini E et al. Human "Nuclear" Mitochondrial Cardiomyopathy: A Novel Mouse Model Characterizes the Disease. *JACC* 2011.
- Priori SG et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (19): 1866–74.
- Mazzanti A et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (15): 1663–71.
- 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society/ J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 2;72(14):e91–e220.
- Соничева Н.А. Генетика и внезапная сердечная смерть. В кн.: Руководство по аритмологии. 2019. [Sonicheva N.A. Genetika i vnezapnaya serdchnaya smert'. V kn.: Rukovodstvo po aritmologii. 2019 (in Russian).]
- WHO. Innovative Care for Chronic Conditions: Building Blocks for Action. 2002.
- Воинова В.Ю., Школьников М.А., Наиговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. *Доктор.Ру.* 2018; 4 (148): 6–13. [Voinova V.Yu., Shkolnikov M.A., Naigovzina N.B. Resursy okazaniya meditsinskoj pomoshchi bol'nym s orfannymi zabolevaniyami v razlichnykh stranakh. *Doktor.Ru.* 2018; 4 (148): 6–13 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Соничева Наталья Александровна – кардиолог, сотрудник научного комитета международной генетической лаборатории Health in Code, Spain; рук. по развитию лаборатории Health in Code в России. E-mail: natalia.sonicheva@healthincode.com; ORCID: 0000-0001-7766-1251

Затейщиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ ГКБ №51, зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБОУ ДПО ЦГМА. E-mail: dz@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7065-2045

Natalia A. Sonicheva – Cardiologist, Scientific Committee of the International Genetic Laboratory Health in Code, Spain, Health in Code in Russia. E-mail: natalia.sonicheva@healthincode.com; ORCID: 0000-0001-7766-1251

Dmitry A. Zateyshchikov – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Hospital №51, Central State Medical Academy. E-mail: dz@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7065-2045

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий?

А.И. Кочетков¹, О.Д. Остроумова^{2,3}, Н.Л. Ляхова³, В.Н. Буторов¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) является важнейшим фактором риска развития инсульта, для профилактики которого при данном нарушении ритма пациентам показано назначение антикоагулянтной терапии. В настоящее время в ведущих клинических рекомендациях подчеркивается превосходство прямых оральных антикоагулянтов над антагонистами витамина К. Вместе с тем в клинической практике часто встречаются сложные ситуации, когда у пациентов существенно меняется риск ишемических осложнений и кровотечений, имеется бремя различных коморбидных заболеваний, нарушена функция почек и/или пациенту предстоит оперативное вмешательство, что значительно затрудняет выбор оптимальной стратегии антикоагулянтной терапии и конкретного препарата для ее реализации. Кроме того, в силу сложившихся неблагоприятных эпидемиологических условий нельзя не учитывать возможных эффектов новой коронавирусной инфекции на состояние пациентов с фибрилляцией предсердий. В таких сложных клинических случаях среди прямых оральных антикоагулянтов препаратом первого выбора является апиксабан благодаря наличию у него обширной доказательной базы (как по данным рандомизированных клинических исследований, так и по результатам исследований реальной клинической практики), подтверждающей оптимальный профиль эффективности и безопасности препарата у таких категорий больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, высокий риск инсульта/кровотечений, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, оперативные вмешательства, COVID-19.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Ляхова Н.Л., Буторов В.Н. Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий? Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 40–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200151

Review

How to improve anticoagulant therapy in atrial fibrillation?

Aleksei I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova^{2,3}, Natalia L. Lyakhova³, Vasilii N. Butorov¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

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

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Atrial fibrillation is the most important risk factor for stroke, and as a preventive strategy in these patients anticoagulant therapy must be prescribed. Currently, pivotal clinical guidelines emphasize the superiority of direct oral anticoagulants (DOACs) over vitamin K antagonists. At the same time, difficult cases in clinical practice are often encountered, patients' risk of ischemic and bleeding events may significantly change, they also may have a burden of various comorbidities, impaired renal function and/or exposed to surgical intervention. These factors make it difficult to choose the optimal anticoagulant therapy strategy and prescribe optimal DOAC. Also, due to the prevailing adverse epidemiological conditions, it is impossible to ignore the potential effects of the new coronavirus infection on patients with atrial fibrillation. In such complex clinical cases, among the DOACs, the first choice drug is apixaban, due to its extensive body of evidence (both according to randomized clinical trials and real world data), which confirms the optimal efficacy and safety balance in above mentioned patients.

Key words: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, apixaban, clinical practice, high risk of stroke/bleeding, coronary artery disease, chronic kidney disease, surgical intervention, COVID-19.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Lyakhova N.L., Butorov V.N. How to improve anticoagulant therapy in atrial fibrillation? Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 40–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200151

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой один из основных факторов риска инсульта, повышая вероятность его развития в 5 раз [1], а необходимость антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта при ФП закреплена в ряде рекомендаций – в Европейских рекомендациях по ФП [2], рекомендациях Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA) по применению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ФП [3], в Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам [4]. Однако в клинической работе практически постоянно встречаются сложные ситуации, например, сочетание ФП с разными коморбидными состояниями, необходимость проведения хирургических операций, кроме того, у пациентов с ФП существенно варьирует как риск инсульта, так и риск кровотечений. В условиях сегодняшнего дня невозможно не задуматься о потенциальном влиянии новой коронавирусной инфекции на состояние пациентов с ФП. Сложные клинические ситуации всегда вызывают ряд вопросов в плане тактики антикоагулянтной терапии: что

лучше применять – варфарин или ПОАК? Если ПОАК, то какой именно и в каких дозах?

Самый легкий ответ – это ответ на первый вопрос: в настоящее время ПОАК рассматриваются как предпочтительная стратегия антикоагулянтной терапии (при отсутствии противопоказаний), особенно у больных, которым такое лечение назначается впервые [3]. ПОАК представляют собой выгодную альтернативу антагонистам витамина К (АВК) в вопросе профилактики тромбоэмболических осложнений (в первую очередь инсульта) у пациентов с ФП, в частности, это подчеркивается в упоминавшихся рекомендациях EHRA по применению ПОАК у пациентов с ФП [3], причем с высоким уровнем доказательности (рекомендации IA класса).

На российском рынке представлены три ПОАК – апиксабан, ривароксабан и дабигатран, которые отличаются по фармакокинетическим характеристикам, и в каждой конкретной ситуации нужно выбирать один из них, наилучшим образом подходящий конкретному пациенту. В связи с этим далее нам бы хотелось рассмотреть пути оптимизации

ции терапии ПОАК в разных клинических ситуациях, часто встречающихся в реальной клинической практике, а также представить преимущества апиксабана как одного из представителей данного класса препаратов, имеющего обширную доказательную базу эффективности и безопасности у различных пациентов с ФП.

Пациенты с ФП с низким и умеренным риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Одной из редко встречающихся в клинической практике ситуаций является вариант, когда у пациента с ФП имеется **низкий риск развития инсульта**, под которым подразумевается суммарный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc=0 [2, 5–7]. Частота встречаемости в общей популяции пациентов с ФП больных с низким риском инсульта составляет около 8,5–9% [5]. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ФП [2] указано, что у пациентов, не имеющих факторов риска инсульта (CHA₂DS₂-VASc=0), **нет оснований для назначения антитромботической терапии** (рекомендации IIIb класса).

Более часто наблюдаются случаи, когда мужчины или женщины с ФП имеют соответственно 1 или 2 балла по CHA₂DS₂-VASc, это, исходя из литературных данных, как правило, трактуется **как умеренный риск инсульта** [5–7]. Число больных с 1 баллом по CHA₂DS₂-VASc составляет около 11–12%, с 2 баллами – приблизительно 17–18% [5]. Как было указано выше, в такой ситуации рекомендуют рассмотреть возможность назначения ПОАК (рекомендации IIa B класса), поскольку имеются данные, что данная тактика фармакотерапии обуславливает снижение риска инсульта [2]. К сожалению, в реальной клинической практике встречаются случаи, когда больным с ФП с низким и умеренным риском инсульта назначаются антитромботические препараты, в частности ацетилсалициловая кислота (АСК), из-за опасения врачей, что назначение антикоагулянтов приведет к большей частоте кровотечений, чем назначение АСК.

Это предположение неверно и полностью опровергается результатами двойного слепого исследования AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [8], в котором у пациентов (n=5599; средний возраст 70 лет; средний балл на шкале CHADS₂=2,0–2,1) с перманентной или пароксизмальной формой ФП и наличием по крайней мере одного из дополнительных факторов риска инсульта изучалось влияние апиксабана в сравнении с АСК в дозе 81–324 мг/сут на частоту развития инсульта/системных тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Исследование прекратили досрочно (медиана фактического периода наблюдения – 1,1 года) в силу явных преимуществ лечения апиксабаном. Было установлено, что инсульт/системные эмболические осложнения в группе апиксабана возникали статистически значимо реже в сравнении с терапией АСК (1,6 и 3,7% в год соответственно; отношение рисков – ОР 0,45; 95% доверительный интервал – ДИ 0,32–0,62; $p<0,001$), а частота больших кровотечений в группе апиксабана не отличалась от такой в группе АСК (1,4 и 1,2% в год соответственно; ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75; $p=0,57$). В группе апиксабана по сравнению с группой АСК также наблюдалась статистически значимо меньшая частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами – 12,6 и 15,9% соответственно ($p<0,001$).

Следовательно, у пациентов с ФП с умеренным риском инсульта апиксабан обеспечивает наилучшую защиту от эмболических событий, в отличие от АСК, что сочетается с оптимальным профилем безопасности. Риски кровотечений одинаковы при применении антикоагулянта апиксабана и АСК. Поэтому у пациентов с умеренным риском инсульта показана терапия именно ПОАК.

Пациенты с ФП с высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Противоположной ситуацией является, наоборот, высокий риск инсульта у пациентов с ФП, который определяется как суммарный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин 2 и более, для женщин – 3 и более [2, 5–7]. Следует отметить, что по этой шкале инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, а также возраст 75 лет и старше соответствуют 2 баллам каждый.

Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА

Имеющееся в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения является сильным значимым предиктором развития повторного инсульта: его риск у этих больных повышен в 9 раз (!) [9]. Согласно рекомендациям в качестве вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП рекомендуются именно ПОАК с особым указанием на то, что данный класс препаратов должен применяться как имеющий преимущество в такой ситуации перед АВК и АСК (рекомендации IB класса) [2]. Европейские эксперты не рекомендуют назначать ПОАК в комбинации с антитромботическими препаратами с целью профилактики повторного инсульта (IIIb класс).

Среди ПОАК препаратом выбора для вторичной профилактики инсульта является апиксабан, что обусловлено имеющейся у данного препарата доказательной базой. Здесь следует привести данные субанализа [10] опорного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [11]. В самом исследовании ARISTOTLE проводился сравнительный анализ влияния апиксабана и варфарина на риск развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, и в него включались пациенты с неклапанной ФП и по крайней мере еще одним фактором риска инсульта (n=18 201; медиана возраста 70 лет), медиана периода наблюдения составляла 1,8 года. В рассматриваемом субанализе изучались эффекты апиксабана и варфарина у пациентов с исходным наличием в анамнезе инсульта и/или ТИА. Была сформирована группа из 3436 больных, из них 53% имели ранее только инсульт, 28% – только ТИА, 9% – и инсульт, и ТИА, а у 10% – точный тип церебрального ишемического события (ТИА или инсульт) не был известен. В результате обнаружено, что в группе апиксабана среди больных с исходным инсультом/ТИА в анамнезе частота новых инсультов и системных эмболических событий (2,46 на 100 пациенто-лет) была ниже по сравнению с терапией варфарином (3,24 на 100 пациенто-лет): ОР 0,76; 95% ДИ 0,56–1,03. Абсолютное снижение числа инсультов и эмболических осложнений в рассматриваемой когорте больных на фоне применения апиксабана в сравнении с варфарином составило 0,77 на 100 пациенто-лет (95% ДИ -0,08–1,23), а абсолютная разница в количестве больших кровотечений – 1,07 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,09–2,04).

Пациенты пожилого и старческого возраста

Еще одной важной категорией пациентов с ФП являются лица пожилого и старческого возраста. Как уже указано выше, по шкале CHA₂DS₂-VASc старческий возраст дает 2 балла, а возраст 65–74 года – 1 балл, из чего следует, что рассматриваемая группа пациентов относится к категории высокого риска инсульта хотя бы в силу возраста. С другой стороны, возраст старше 65 лет согласно шкале HAS-BLED – это фактор повышенного риска кровотечений. Исходя из представленных данных можно сделать вывод, что пациенты с ФП пожилого и старческого возраста нуждаются в еще более надежной защите от инсульта, но вместе с тем, выбирая оральный антикоагулянт, необходимо иметь в виду и повышенный риск у них кровотечений, т.е. препарат в идеале должен быть и высокоэффективным, и высо-

кобезопасным одновременно. Таким требованиям полностью соответствует апиксабан. Применение оральных антикоагулянтов у пациентов старческого возраста с ФП ассоциируется с большей пользой в плане профилактики инсульта по сравнению с больными более молодого возраста, причем в большей степени это справедливо для ПОАК, а не АВК [3]. Тем не менее на сегодняшний день оральные антикоагулянты не так широко используются у больных старших возрастных групп, как это следовало бы [3].

При выборе ПОАК у пациентов старших возрастных групп определенные преимущества имеет апиксабан, поскольку у пациентов пожилого и старческого возраста он обладает большей эффективностью (снижение риска кардиоэмболического инсульта и смерти от всех причин) и большей безопасностью (риски больших кровотечений, как внутримозгового кровоизлияния, так и экстракраниальных кровотечений) по сравнению с варфарином и другими представителями ПОАК по данным рандомизированных клинических исследований и/или исследований реальной клинической практики.

Возможности апиксабана у пациентов разных возрастных групп изучались, в частности, в субанализе [12] упомянувшегося выше опорного исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [11], в котором пациенты в зависимости от возраста были разделены на 3 группы: моложе 65 лет ($n=5471$; 30% от общей популяции), от 65 до менее 75 лет ($n=7052$; 39%) и 75 лет и старше ($n=5678$; 31%). Частота инсульта, общей смертности, больших кровотечений возрастала по мере увеличения возраста пациентов ($p<0,001$). Апиксабан обладал большей эффективностью по сравнению с варфарином в отношении профилактики развития инсульта и общей смертности во всех обозначенных группах, включая пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, применение апиксабана ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений, всех кровотечений, а также внутричерепных кровоизлияний безотносительно к возрасту (p для взаимодействия $>0,11$ во всех случаях). Все полученные результаты сохраняли свою значимость и для больных в возрасте старше 80 лет (13% от общего числа участников ARISTOTLE).

Оптимальный профиль эффективности и безопасности апиксабана у пожилых пациентов с ФП как в сравнении с АВК, так и при сравнении с прочими представителями ПОАК продемонстрирован и в условиях реальной клинической практики. Так, в ретроспективном исследовании с использованием данных реальной клинической практики анализировались сведения базы данных пациентов с клапанной ФП (средний возраст 74,9–75,8 года), которым впервые назначались варфарин ($n=183\,318$), дабигатран (150 мг дважды в сутки; $n=86\,198$), ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки; $n=106\,389$), апиксабан (5 мг дважды в сутки; $n=73\,039$) [13]. При сравнении с АВК прием всех ПОАК ассоциировался со статистически значимым снижением риска инсульта (от 20% для дабигатрана до 29% для апиксабана), внутримозгового кровоизлияния (на 35–62%) и общей смертности (от 19% для ривароксабана до 34% для апиксабана). Таким образом, апиксабан продемонстрировал максимальное снижение риска по большинству конечных точек. В сравнении с варфарином только апиксабан обеспечивал снижение риска развития больших экстракраниальных кровотечений на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,45–0,58) и больших кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – на 48% (ОР 0,45–0,60). ПОАК демонстрировали сходную эффективность в отношении профилактики кардиоэмболического подтипа инсульта. При этом прием ривароксабана ассоциировался с повышением риска внутричерепного кровоизлияния (по сравнению с дабигатраном – ОР 1,71; 95% ДИ 1,35–2,17), большого экстракраниального кровотечения [по сравнению с дабигатраном (ОР 1,32; 95%

ДИ 1,21–1,45) и апиксабаном (ОР 2,70; 95% ДИ 2,38–3,05)] и общей смертности [по сравнению с дабигатраном (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24) и апиксабаном (ОР 1,23; 95% ДИ 1,09–1,38)]. На фоне лечения дабигатраном в сравнении с апиксабаном был выше риск большого экстракраниального кровотечения (ОР 2,04; 95% ДИ 1,78–2,32).

Следовательно, у пациентов с ФП с высоким риском инсульта предпочтительны к назначению ПОАК и среди них прежде всего апиксабан как препарат, доказавший свою эффективность и безопасность в такой ситуации, в том числе у пациентов с перенесенным в анамнезе инсультом и у лиц пожилого и старческого возраста.

ФП и ишемическая болезнь сердца

Хронические коронарные синдромы

Еще одной сложной клинической ситуацией является сочетание ФП с ишемической болезнью сердца (ИБС), и это связано с рядом причин. Во-первых, сопутствующая ИБС у пациентов с ФП еще больше повышает риск инсульта – на 29% [14]. Во-вторых, это довольно часто встречающаяся ситуация: ИБС присутствует у пациентов с ФП в 17–47% случаев [15], а среди пожилых больных с ФП эта цифра достигает 63,5% [16]. Очень часто пациентам с таким сочетанием заболеваний требуется назначение антиагрегантной терапии, что повышает риск кровотечений, по разным оценкам, в 1,4–2,3 раза [17, 18]. В данной ситуации приоритетным вопросом является соблюдение баланса эффективности и безопасности – необходимо защитить пациента и от инсульта, и от неблагоприятных коронарных событий (острый коронарный синдром – ОКС/инфаркт миокарда), и от кровотечений. Прежде всего здесь нужно отметить, что при отсутствии противопоказаний следует отдавать предпочтение ПОАК, а не варфарину [3, 4].

В 2019 г. вышли Европейские рекомендации по хроническим коронарным синдромам [4], в которых указано, что пациентам с ИБС и ФП, которым показано назначение оральных антикоагулянтов и у которых отсутствуют противопоказания к ПОАК, предпочтение следует отдавать именно ПОАК (прежде всего апиксабану, так как его можно назначать в полной дозе – по 5 мг 2 раза в сутки), а не АВК (рекомендации IA класса). При необходимости сочетания двойной антитромбоцитарной терапии с приемом антикоагулянтов преимущества также имеют ПОАК, а не АВК. Кроме того, эксперты постулируют, что при суммарном балле по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин (т.е. при высоком риске инсульта у пациента с ФП и хроническим коронарным синдромом) рекомендуется длительная терапия оральными антикоагулянтами [4]. Здесь вновь возникает вопрос выбора конкретного ПОАК. Очевидно, что крайне важно соблюдать баланс эффективности/безопасности, лучше использовать полные дозы ПОАК (для минимизации риска инсульта), но при этом при использовании ПОАК в полной дозе, одновременно необходимо, чтобы риск кровотечений был минимален. Апиксабан также доказал здесь свои преимущества.

Так, апиксабан продемонстрировал свою эффективность и безопасность как у пациентов со стабильной ИБС, так и при ОКС [19, 20], что будет рассмотрено ниже, в соответствующем разделе. В частности, еще в одном субанализе [21] опорного исследования III фазы ARISTOTLE [11] оценивались эффекты апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с наличием/отсутствием ИБС. В рамках субанализа была сформирована группа пациентов с ИБС ($n=6639$; средний возраст 70 лет). В результате показано, что терапия апиксабаном ассоциируется со снижением частоты развития инсульта или системных эмболических событий, общей смертности, а также инфаркта миокарда (!) как у пациентов с наличием ИБС, так и с ее отсутствием (p для взаимодействия, соответственно, равны 0,12, 0,28, 0,45). Сходным образом лечение апиксабаном ассоциировалось

со снижением частоты больших кровотечений и внутримозговых кровоизлияний вне зависимости от наличия ИБС (p для взаимодействия, соответственно, составляли 0,17 и 0,59).

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином и прочими ПОАК у пациентов с ИБС в том числе были также доказаны в условиях реальной клинической практики – в псевдорандомизированном ретроспективном наблюдательном когортном исследовании ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [22]. Апиксабан имел преимущества над варфарином в группе больных с наличием ИБС (как и без ИБС) и в уменьшении риска развития инсульта/тромбоэмболических событий (соответственно ОР 0,65; 95% ДИ 0,57–0,73 и ОР 0,62; 95% ДИ 0,54–0,71), и в уменьшении риска возникновения больших кровотечений (соответственно ОР 0,58; 95% ДИ 0,54–0,63 и ОР 0,61; 95% ДИ 0,56–0,66). Более того, аналогичные преимущества апиксабан продемонстрировал при сравнении его с другими ПОАК, в том числе в подгруппе больных с ИБС. В отношении конечной точки «инсульт/системные эмболии» в сравнении с дабигатраном снижение риска на фоне терапии апиксабаном составило 24% для пациентов с ИБС (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,96) и 34% для пациентов без ИБС (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51–0,86); в сравнении с ривароксабаном аналогичные показатели, соответственно, составили 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97) и 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86). По конечной точке «большие кровотечения» при сравнении с дабигатраном снижение риска в группе апиксабана у пациентов с ИБС составило 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93), у больных без ИБС – 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,63–0,87); по сравнению с ривароксабаном те же показатели, соответственно, оказались равными 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,51–0,59) и 46% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,51–0,61). Следовательно, в условиях реальной клинической практики у больных с ФП и стабильной ИБС апиксабан был лучше по сравнению с варфарином и с другими ПОАК как по эффективности в профилактике инсульта, так и по безопасности (большие кровотечения).

Наконец, еще одним исследованием, наглядно продемонстрировавшим эффективность апиксабана у пациентов с ИБС (в том числе и с ОКС), стало исследование AUGUSTUS (An Open-label, 2 x 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention) [19, 20]. Его первичной целью служил сравнительный анализ по критерию «не хуже» терапии апиксабаном и АВК (целевой уровень международного нормализованного отношения – МНО 2,0–3,0) в отношении составной конечной точки из больших и клинически незначимых кровотечений у пациентов с ФП в сочетании с ОКС и/или наличием необходимости в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тех, кому планировалось назначение ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов не менее чем на 6 мес. Всего в AUGUSTUS были включены 4614 пациентов (медиана возраста 70,7 года; средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 3,9±1,6, по шкале HAS-BLED – 2,9±0,9). Период наблюдения равнялся 6 мес плюс еще один дополнительный визит после завершения исследования.

S. Windecker и соавт. выполнили субанализ [23] исследования AUGUSTUS, где оценивали частоту кровотечений, ишемических событий, смертей и госпитализаций в зависимости от стратегии антикоагулянтной терапии в разных группах пациентов, одной из которых как раз являлись больные с ЧКВ ($n=1784$). У данной категории пациентов в сравнении с АВК апиксабан имел преимущества по большинству конечных точек: его применение ассоциировалось со снижением риска больших кровотечений (ОР 0,56; 95%

ДИ 0,36–0,89), клинически значимых кровотечений (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,15), инсульта (ОР 0,51; 95% ДИ 0,13–2,05), снижение частоты конечной точки «смерть или госпитализация» (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,04).

Следовательно, у пациентов с сочетанием ФП и ИБС препаратами первой линии являются ПОАК и среди них апиксабан, в силу его доказанных преимуществ у данной категории больных.

Острый коронарный синдром

В ситуации, когда у пациента с ФП развивается ОКС, стратегия терапии АВК и ПОАК различается [3]. При поступлении больного с ОКС в стационар режим рутинной терапии АВК рекомендуется не менять, прием же ПОАК в таком случае предпочтительно временно прекратить. Все пациенты с ОКС и ФП при поступлении должны получить нагрузочную дозу АСК (150–300 мг), возможно в сочетании с ингибиторами P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. При развитии ОКС с подъемом сегмента ST у больного с ФП, получающего ПОАК, следует избегать проведения фибринолиза, а предпочтительной тактикой является проведение ЧКВ. Вопрос о выполнении фибринолиза возможно рассматривать только после получения данных о концентрации ПОАК в крови и состоянии коагуляционного звена гемостаза [3]. У пациентов с ФП и ОКС, исходно получавших ПОАК, необходимо избегать назначения блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Терапию ПОАК рекомендуется возобновлять после прекращения парентерального введения антикоагулянтов, использующихся в ходе ЧКВ у пациентов с ОКС.

В цитированном субанализе [23] исследования AUGUSTUS [19, 20] изучалось и влияние антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС – отдельно у тех, у кого применялась стратегия медикаментозного ведения без ЧКВ ($n=1097$), и отдельно у пациентов, которым выполнялось экстренное ЧКВ ($n=1714$). Было обнаружено, что в сравнении с АВК апиксабан демонстрирует преимущества в обеих рассматриваемых подгруппах больных, снижая частоту конечной точки «большие и клинически значимые кровотечения» (соответственно ОР 0,44; 95% ДИ 0,28–0,68 и ОР 0,68; 95% ДИ 0,52–0,89), «смерть или госпитализация» (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,92 и ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,06) и уменьшая риск инсульта (ОР 0,89; 95% ДИ 0,29–2,54 и ОР 0,29; 95% ДИ 0,10–0,90).

Следовательно, у пациентов с ФП и ОКС апиксабан также доказал свой лучший профиль эффективности и безопасности в сравнении с АВК, снижая риск кровотечений и инсульта, что позволяет рекомендовать его и данной категории больных.

ФП и хроническая болезнь почек

Еще одной важной клинической ситуацией является сочетание ФП с хронической болезнью почек (ХБП). Сочетание ФП и ХБП представляет собой частое явление. ФП встречается приблизительно у 1 из 5 пациентов с ХБП (со средней скоростью клубочковой фильтрации – СКФ 44 мл/мин/1,73 м²), что в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [24]. У пациентов с терминальной ХБП риск развития ФП еще больше и превышает таковой в общей популяции в 10–20 раз [25]. Кроме того, довольно высокой является распространенность ХБП среди пациентов с ФП пожилого возраста (65 лет и старше), составляя 34,4% [16], что прежде всего связано одновременно с повышением риска как инсульта, так и кровотечений.

В сравнении с пациентами с ФП без ХБП у данной категории больных риск инсульта и системных эмболических осложнений выше в 1,49–1,83 раза, а частота развития кровотечений (на 100 000 пациенто-лет) – в 8,77 раза [26]. ХБП по данным масштабных исследований тесно ассоциирована с высоким риском как инсульта, так и тяжелых кровотечений [2, 3] – риск инсульта и кровотечений в целом при ХБП воз-

растает приблизительно в 3,7 и 1,5 раза соответственно [26, 27]. При терминальной стадии ХБП риск инсульта увеличивается в 5,8 раза [26], а снижение СКФ <45 мл/мин/1,73 м² в сочетании с микроальбуминурией повышает риск кровотечений в 3,5 раза. В связи этими фактами объективная стратификация риска таких осложнений у пациентов с ФП и ХБП вызывает закономерные сложности. Справедлива и другая бинаправленная взаимосвязь: ФП способствует развитию и прогрессированию ХБП и, наоборот, распространенность и заболеваемость ФП возрастает по мере прогрессирования нарушения функции почек [3].

Исходя из представленных данных антикоагулянтная терапия при сочетании у пациента ФП с ХБП требует тонкого баланса эффективности и безопасности в виде защиты как от инсульта, так и от кровотечений. В дополнение к этому следует принимать во внимание сам факт нарушения функции почек, поскольку у антикоагулянтов, как и большинства препаратов, присутствует почечный путь элиминации. Апиксабан имеет наименьший почечный клиренс [2, 3], благодаря чему обладает преимуществами в плане безопасности (риски кровотечений) и должен назначаться как предпочтительный ПОАК.

При ХБП ПОАК превосходят варфарин по ряду причин.

Во-первых, известно, что на фоне применения варфарина прогрессирование ХБП происходит быстрее [28]. Это было продемонстрировано, в частности, в субанализе исследования (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), где изучались изменения в СКФ в группах пациентов с ФП (n=18 113), получавших ПОАК и варфарин. Средний период наблюдения составлял 30 мес, средняя исходная СКФ – около 66 мл/мин/1,73 м². В группе варфарина были отмечены статистически значимо более выраженные темпы снижения функции почек – снижение СКФ на $-3,68 \pm 0,24$ мл/мин; на фоне лечения ПОАК в зависимости от дозы аналогичное снижение составляло от $-2,46 \pm 0,23$ мл/мин ($p=0,0002$) до $-2,57 \pm 0,24$ мл/мин ($p=0,0009$). В дополнение к этому еще более быстрое снижение функции почек в группе варфарина наблюдалось у больных с недостаточным контролем МНО (менее 65% времени его нахождения в целевом диапазоне), а также у тех пациентов, которые ранее принимали варфарин. Помимо более быстрого снижения СКФ на фоне использования варфарина есть данные и о его возможной роли в качестве триггера острого почечного повреждения и развития варфарин-ассоциированной нефропатии [29–31]. Потенциальными механизмами возникновения варфарин-ассоциированной нефропатии, как предполагается, могут служить геморрагическое повреждение канальцев с последующим их некрозом и нарушение обмена кальция, ведущее к кальцинозу почечных артерий [32].

Во-вторых, ПОАК у пациентов с ХБП имеют преимущества над варфарином с точки зрения эффективности и безопасности. Это было показано в метаанализе [2, 3] опорных исследований ПОАК, где у пациентов с ХБП незначительной-умеренной степени выраженности (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) данный класс препаратов превосходил варфарин в отношении риска тромбозов и кровотечений.

Как упомянуто выше, класс ПОАК включает в себя разные препараты, отличающиеся между собой по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, и закономерно возникает вопрос: какому представителю отдать предпочтение у пациента с ФП и ХБП? Согласно имеющейся доказательной базе преимущества здесь также имеет апиксабан. Необходимо принимать во внимание, что ПОАК по крайней мере отчасти выводятся из организма почками, но в этом аспекте очень важен с клинических позиций тот факт, что 27% апиксабана выводится почками [2, 3], остальная же часть элиминируется в ходе метаболических преобразований и работы ферментных систем путем гепатобилиарной экскреции и вывода через кишечник. Для

сравнения: ривароксабан экскретируется почками в объеме 35%, а дабигатран – в количестве 80–85%. Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана [2, 3].

Здесь следует отметить, что в рамках цитированного выше исследования AVERROES [8] проводился субанализ [33], в ходе которого продемонстрированы высокая безопасность и эффективность апиксабана при разных значениях СКФ – ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и < 60 мл/мин/1,73 м².

Сходные результаты были получены и при проведении субанализа [34] исследования ARISTOTLE [11], где сравнивались эффекты апиксабана и варфарина на частоту инсульта и системных эмболических событий (конечная точка по критерию «эффективность»), а также на риск развития больших кровотечений (конечная точка по критерию «безопасность») в зависимости от СКФ. Согласно значениям СКФ по Кокрофту–Голту всех пациентов разделили на 3 группы: с СКФ > 80 мл/мин (n=7518; 42%), с СКФ в диапазоне 51–80 мл/мин (n=7587; 42%) и с СКФ ≤ 50 мл/мин (n=3015; 16%). Апиксабан демонстрировал большую, чем варфарин, эффективность в профилактике развития инсульта, системных эмболических осложнений и ассоциировался с меньшей частотой возникновения больших кровотечений вне зависимости от фильтрационной способности почек. И эти закономерности оставались неизменными при любом из трех методов расчета СКФ.

Кроме того, необходимо обратить внимание, что возможности применения различных ПОАК существенно разнятся в зависимости степени нарушения функции почек [3]. Так, при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин дабигатран противопоказан, а апиксабан и ривароксабан могут использоваться в дозах соответственно 2,5 мг 2 раза в сутки и 15 мг 1 раз в сутки. При клиренсе креатинина 30–49 мл/мин ривароксабан и дабигатран нужно применять в сниженных дозах, тогда как апиксабан используется в полной дозе (при отсутствии соответствующих критериев для снижения его дозы).

Следовательно, у пациентов с ФП и ХБП предпочтительны к назначению ПОАК, а не АВК, а среди класса ПОАК оптимальный профиль эффективности и безопасности у данной категории больных имеет апиксабан.

ФП и риск кровотечений

Для оценки риска кровотечений наиболее часто используется шкала HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly) [2]. В ней учитываются наличие артериальной гипертензии, нарушения функции печени и/или почек, инсульта, кровотечения в анамнезе или предрасположенности к нему, лабильного МНО, пожилого возраста (≥ 65 лет), сопутствующее применение препаратов и/или употребление алкоголя. За каждый фактор присваивается 1 балл. Суммарный балл на HAS-BLED ≥ 3 соответствует высокому риску кровотечений, 1–2 – умеренному, 0 – низкому [35, 36]. Данная шкала прогнозирует риск развития больших кровотечений в течение 1 года [35]. Под большим кровотечением в данной ситуации подразумевается кровотечение любой локализации, потребовавшее госпитализации и/или гемотрансфузии и/или ассоциирующееся со снижением содержания гемоглобина более чем на 2 г/л.

У лечащего врача всегда должна быть наибольшая настороженность в отношении внутричерепных кровотечений (ВЧК) и кровотечений из верхних отделов ЖКТ, так как они ассоциированы с высокой смертностью. При ВЧК 30-дневная летальность составляет 40%, летальность в течение года – 54% [37], причем риск фатального исхода почти в 2 раза выше, если ВЧК возникло на фоне приема варфарина [38]. Смертность на фоне желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) также высока и достигает 11% в первые 30 дней [39].

Снижение риска ВЧК

Следует подчеркнуть, что с точки зрения риска ВЧК при выборе оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП необходимо отдавать предпочтение ПОАК, а не АВК, поскольку применение именно первого класса препаратов ассоциируется с меньшим риском данного осложнения [2, 3]. Апиксабан также доказал свои преимущества в отношении риска ВЧК. Это продемонстрировано уже в неоднократно цитировавшемся исследовании ARISTOTLE [11] – в сравнении с варфарином апиксабан обеспечивал снижение риска ВЧК на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58; $p < 0,001$).

Снижение риска кровотечений из верхнего отдела ЖКТ

Общепризнанных специальных шкал для оценки риска кровотечений именно из верхнего отдела ЖКТ нет. Поэтому для оценки риска кровотечений из верхнего отдела ЖКТ рекомендуется учитывать факторы риска его развития. В современных рекомендациях [3, 4, 40, 41] лицами с высоким (выше среднего) риском ЖКК считаются те, кто имеет один из следующих факторов: анамнез по желудочно-кишечным язвам/кровотечениям, терапия антикоагулянтами, хронический прием нестероидных противовоспалительных препаратов/кортикостероидов – и у кого присутствуют 2 и более следующих критериев: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя.

Следует отметить, что факт ЖКК ранее в анамнезе у пациента с ФП является важным фактором, повышающим риск кровотечений из ЖКТ, – при наличии ранее ЖКК из нижних отделов такой риск возрастает почти в 2 раза (ОР 1,96; 95% ДИ 1,00–3,85), при ЖКК в анамнезе из верхних отделов риск увеличивается более чем в 4 раза (ОР 4,01; 95% ДИ 2,61–6,16) [42].

Таким образом, безопасность препарата с позиций его влияния на риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ также представляет собой одну из важнейших составляющих при выборе оральных антикоагулянтов. Здесь необходимо отметить, что в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ФП [2] обращается внимание на более высокий по сравнению с варфарином риск ЖКК при применении дабигатрана 150 мг дважды в сутки, ривароксана 20 мг однократно в сутки и эдоксана 60 мг 1 раз в сутки. Эксперты обращают также внимание, что в отличие от упомянутых ПОАК только для апиксабана в полной дозе (по 5 мг 2 раза в сутки) имеются данные, указывающие на сопоставимый с варфарином эффект на риск ЖКК [2], иными словами, для апиксабана можно предполагать эффект «не хуже» в сравнении с АВК на риск ЖКК. Такие выводы подтверждаются результатами исследования ARISTOTLE [11] – в сравнении с варфарином апиксабан не приводил к повышению риска ЖКК, и даже наблюдалась некоторая тенденция к их уменьшению (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15; $p = 0,37$). В рамках исследования ARISTOTLE проводился также специальный субанализ [43] влияния апиксабана на риск ЖКК среди пациентов, уже имевших в анамнезе кровотечения из ЖКТ. В этой подгруппе пациентов эффективность и безопасность данного ПОАК были абсолютно аналогичными таковым в основном исследовании.

С практической точки зрения представляют особый интерес данные исследования реальной практики, в котором авторы сравнили частоту ЖКК из верхних отделов ЖКТ у пациентов, получающих различные антикоагулянты (варфарин, ривароксбан, апиксабан, дабигатран), а также эффективность профилактической терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) [44]. Всего проанализированы данные 1 643 123 пациентов, средний возраст $76,4 \pm 2,4$ года, в подавляющем большинстве случаев пациенты были в возрасте ≥ 65 лет (87,3–98,1% в разных под-

группах), число больных в возрасте ≥ 85 лет составило 18,2–23,0%.

Самая низкая частота госпитализации в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ у пациентов, получающих лечение антикоагулянтами без сопутствующего назначения ИПП, была на фоне лечения апиксабаном (73 на 10 000 человеко-лет), она статистически значимо ниже по сравнению с ривароксбаном (144 на 10 000 человеко-лет), дабигатраном (120 на 10 000 человеко-лет) и варфарином (113 на 10 000 человеко-лет).

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ИПП, частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ ($n = 2245$; 76 на 10 000 человеко-лет) была статистически значимо ниже, чем у больных, не получавших лечение ИПП (коэффициент заболеваемости 0,66; 95% ДИ 0,62–0,69; разница рисков -39,5). При этом частота госпитализаций по причине кровотечения из верхних отделов ЖКТ была статистически значимо ниже на фоне сопутствующей терапии ИПП на фоне каждого из 4 изучаемых антикоагулянтов.

Следовательно, для минимизации риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ наиболее предпочтительным среди антикоагулянтов является апиксабан, дополнительной линией защиты – назначение ИПП.

В ряде актуальных международных рекомендаций [3, 4, 40, 41] присутствуют сведения о необходимости назначения ИПП как гастропротекторов для уменьшения риска кровотечений. Так, в рекомендациях EHRA по применению ПОАК у пациентов с ФП [3] эксперты рекомендуют рассмотреть назначение ИПП, особенно при наличии ЖКК в анамнезе, язвенного поражения ЖКТ, сопутствующей антиагрегантной терапии (как монокомпонентной, так и двойной).

В Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам 2019 г. [4] назначение ИПП пациентам, принимающим АСК, двойную антитромбоцитарную терапию, оральным антикоагулянтам или их комбинации, закреплено как рекомендация IA класса. Что касается выбора конкретных ИПП, то согласно данному документу не рекомендуется назначение препаратов, блокирующих цитохром 2C19, особенно омепразола и эзомепразола, поскольку это снижает антиагрегантный эффект клопидогрела.

Следовательно, представленные данные позволяют рекомендовать апиксабан в полной дозе (5 мг 2 раза в сутки) при отсутствии противопоказаний в качестве терапии 1-й линии у пациентов с ФП с повышенным риском ЖКК и/или наличием такового в анамнезе и диктуют необходимость рассмотрения вопроса о назначении ИПП как препаратов, потенциально снижающих риск ЖКК.

ФП и оперативные вмешательства

На сегодняшний день приблизительно 1 из 10 пациентов хирургического профиля получает антикоагулянтную терапию [45]. В силу этого подходы к периоперационному ведению таких больных вызывают закономерные сложности, поскольку прерывание антиагрегантной терапии повышает риск тромбоэмболических осложнений, а ее сохранение увеличивает риск кровотечений в ходе хирургического вмешательства. Для унификации принципов антикоагулянтной терапии ПОАК у пациентов с предстоящим плановым оперативным вмешательством европейскими экспертами разработаны определенные алгоритмы. Согласно этим рекомендациям *время проведения плановой хирургической операции по отношению ко времени приема последней дозы ПОАК* прежде всего зависит от риска развития потенциального интраоперационного кровотечения. Этот риск эксперты подразделили на минимальный (сюда же отнесли ситуацию, когда возможно выполнение адекватного местного гемостаза), низкий и высокий. Кроме того, на время отмены ПОАК влияют функция почек, а также факт

одновременного приема некоторых препаратов (дронедарон, амиодарон, верапамил) [3].

К вмешательствам с **минимальным риском** относятся стоматологические манипуляции (экстракция от 1 до 3 зубов, хирургия парадонтальной области, установка имплантов, вскрытие абсцессов), операции при катаракте и глаукоме, эндоскопические процедуры без забора биоптатов и резекций, а также хирургия поверхностных тканей (вскрытие поверхностных абсцессов, иссечение небольших очагов поражения кожных покровов). К операциям с **низким риском** кровотечений относятся эндоскопия с биопсией, биопсия предстательной железы или мочевого пузыря, электрофизиологическое исследование, ангиография (за исключением коронароангиографии), имплантация искусственного водителя ритма (за исключением сложных случаев, в частности при врожденных пороках сердца) и др. К оперативным вмешательствам, ассоциирующимся с высоким риском кровотечений, относятся комплексные эндоскопические процедуры, спинальная и эпидуральная анестезия, люмбальная пункция, торакальная и абдоминальная хирургия и др. [3].

Если речь идет об операции с минимальным риском кровотечений, ее рекомендуют проводить через 12 или 24 ч после приема последней дозы конкретного ПОАК (т.е. на фоне минимальной остаточной концентрации препарата в крови): через 12 ч после последнего приема апиксабана или дабигатрана и через 24 ч после приема эдоксабана или ривароксабана.

Если планируется операция с **низким риском** кровотечений, то у больных, принимающих апиксабан, ривароксабан или эдоксабан, ее можно проводить через ≥ 24 ч, если клиренс креатинина составляет ≥ 30 мл/мин, а если клиренс креатинина 15–29 мл/мин – через ≥ 36 ч после последнего приема апиксабана (другие ПОАК противопоказаны в данной клинической ситуации). Если пациент получает дабигатран, схема гораздо сложнее: оперативное вмешательство можно проводить через ≥ 24 ч, если клиренс креатинина более 80 мл/мин, через ≥ 36 ч, если клиренс креатинина составляет 50–79 мл/мин, и через ≥ 48 ч, если клиренс креатинина 30–49 мл/мин (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин дабигатран противопоказан).

Наконец, в самой трудной клинической ситуации, когда предстоит операция с высоким риском кровотечений, больным, получающим апиксабан, ривароксабан или эдоксабан, ее следует планировать через ≥ 48 ч при любом клиренсе креатинина; в случае с дабигатраном – через ≥ 48 , ≥ 72 и ≥ 96 ч соответственно для пациентов с клиренсом креатинина более 80, 50–79 и 30–49 мл/мин.

У больных, принимающих в качестве сопутствующей терапии дронедарон/амиодарон/верапамил (препараты, способные замедлить метаболизм антикоагулянтов цитохромами печени), целесообразно увеличивать интервал после приема последней дозы, особенно у пациентов с не очень высоким риском тромботических событий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 3$), но конкретный временной промежуток в этой ситуации экспертами не указывается [3].

Когда можно возобновлять терапию ПОАК после хирургических вмешательств? При хирургических вмешательствах минимального и низкого риска кровотечения прием антикоагулянтов, как правило, можно начинать через 6–8 ч после операции. При вмешательствах высокого риска рекомендуется возобновлять лечение ПОАК через 48–72 ч, а через 6–8 ч после оперативной процедуры необходимо рассмотреть вопрос о тромбопрофилактике другими препаратами согласно локальному протоколу [3].

Терапия антикоагулянтами и новая коронавирусная инфекция

На данный момент крайне актуальным вопросом являются аспекты потенциального влияния препаратов,

применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на заболеваемость и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), вызванной SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), и возможных обратных взаимосвязей. Не исключением являются и антикоагулянты. В настоящее время не удалось найти данных относительно воздействия COVID-19 на пациентов, получающих оральные антикоагулянты, равно как и отсутствуют сведения по оценке применения этого класса препаратов в условиях экспериментальных методов лечения COVID-19. На сегодняшний день не зарегистрировано препаратов для лечения COVID-19, тем не менее предполагается, что некоторые противовирусные препараты и другие экспериментальные методы лечения потенциально могут быть эффективными.

Как известно [2, 3], в метаболизме всех ПОАК принимает участие Р-гликопротеин, а апиксабан и ривароксабан являются в дополнение к этому субстратами цитохрома 3A4. Варфарин метаболизируется в печени также при участии цитохромов 3A4, 2C9 и 1A2. С другой стороны, ряд потенциально эффективных препаратов в отношении COVID-19 представляют собой ингибиторы цитохромов печени, исходя из чего они могут оказывать влияние на выраженность эффектов антикоагулянтов на свертывающую систему крови. Так, в «Руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19» [46], разработанном Российским кардиологическим обществом, рассматривается влияние ингибиторов протеазы лопинавира + ритонавира и рибавирина на эффективность оральной антикоагулянтной терапии. Эксперты обращают внимание на необходимость соблюдения осторожности при одновременном назначении антикоагулянтов и ингибиторов протеазы. Дозу апиксабана следует уменьшать на 50% при одновременной системной терапии ингибиторами Р-гликопротеина и цитохрома 3A4 (в том числе ритонавиром). Сочетанное применение дабигатрана с ритонавиром не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показаны клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости, наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений. Аналогично следует избегать одновременного применения ривароксабана с ингибиторами Р-гликопротеина и цитохрома 3A4. При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибиторов протеазы. При использовании рибавирина одновременно с варфарином показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина в течение 4 нед после начала или прекращения терапии рибавирином. Кроме того, необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.

Заключение

Таким образом, существует множество сложных клинических ситуаций, в которых выбор антикоагулянта представляет трудности со всех позиций – с точки зрения как безопасности, так и эффективности. К ним относятся прежде всего пациенты с ФП, имеющие коморбидные состояния, повышающие риск инсульта или кровотечений (а иногда одновременно и тех, и других осложнений), а также больные, которым необходимо выполнение оперативного вмешательства. Во многих непростых клинических ситуациях препаратом первого выбора среди ПОАК является апиксабан в полной дозе, благодаря чему достигается максимальная эффективность в профилактике инсульта и тромбоэмболических событий при сохранении отличного профиля безопасности в отношении риска кровотечений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer, мнение авторов может не совпадать с мнением компании Pfizer.

Литература/References

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 (8): 983–8. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50 (5): e1–e88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39 (16): 1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124. DOI: 10.1136/bmj.d124
- Fohtung RB, Rich MW. Identification of patients at risk of stroke from atrial fibrillation. *US Cardiol Rev* 2016; 10 (2): 60–4. DOI: 10.15420/usc.2016.1:1
- Ушколова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Подходы к анти тромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 275–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283 [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Approaches to Antithrombotic Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (2): 275–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283 (in Russian).]
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
- Witterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992; 49 (8): 857–63. DOI: 10.1001/archneur.1992.00530320089016
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11 (6): 503–11. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (28): 1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
- Graham DJ, Baro E, Zhang R et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2019; 132 (5): 596–604.e11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023
- Steensig K, Olesen KKW, Thim T et al. CAD Is an Independent Risk Factor for Stroke Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (20): 2540–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1046
- Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv Med Sci* 2018; 63 (1): 30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
- Fox KAA, Valentgas P, Camm AJ et al. Outcomes Associated With Oral Anticoagulants Plus Antiplatelets in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (2): e200107. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0107
- Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3 (3): 157–62. DOI: 10.1093/ehjcvp/pxv002
- Lopes RD, Vora AN, Liaw D et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J* 2018; 200: 17–23. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.001
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380 (16): 1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013; 170 (2): 215–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062
- Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
- Windecker S, Lopes RD, Massaro T et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2019; 140 (23): 1921–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159 (6): 1102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
- Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (12): 1339–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.013
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367 (7): 625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594
- Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2018; 16 (1): 65–73. DOI: 10.1111/jth.13904
- Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (23): 2481–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
- Brodsky SV, Satoskar A, Chen J et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (6): 1121–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024
- Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80 (2): 181–9. DOI: 10.1038/ki.2011.44
- Brodsky SV, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy: Is an AKI Elephant Hiding in Plain View? *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (21): 2284–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.926
- Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Клинические факторы и уровень антикоагуляции, определяющие развитие быстрой потери почечной функции у пациентов, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). Атеротромбоз. 2018; 1: 107–21. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-107-121 [Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Dobrovolsky A.B., Panchenko E.P. Clinical factors and anticoagulation level that determine the sudden loss of kidney function in patients long-taking warfarin (a 5-year prospective, observational study). *Atherothrombosis*. 2018; 1: 107–21. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-107-121 (in Russian).]
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21 (6): 429–35. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2821–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093–100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2): 173–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.024
- An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017; 19 (1): 3–10. DOI: 10.5853/jos.2016.00864
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Key messages for clinical practice from the European Heart Rhythm Association position statement. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (5): 235–42. DOI: 10.20452/pamw.1291
- Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320

41. Ibanez B, James S, Agewall S 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). *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
42. Garcia D, Wruck L, De Caterina R et al. Abstract 16978: A History of GI Bleeding is Associated With Increased Risk of Subsequent Bleeding, but Not Stroke: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2016; 134: A16978.
43. Garcia DA, Fisher DA, Mulder H et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2020; 221: 1–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.10.013
44. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018; 320 (21): 2221–30. DOI: 10.1001/jama.2018.17242
45. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg* 2018; 227 (5): 521–36.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.08.183
46. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Ляхова Наталья Леонидовна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда №28 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: lyakhova@gmail.com

Буторов Василий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Olga D. Ostromova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Natalia L. Lyakhova – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. E-mail: lyakhova@gmail.com

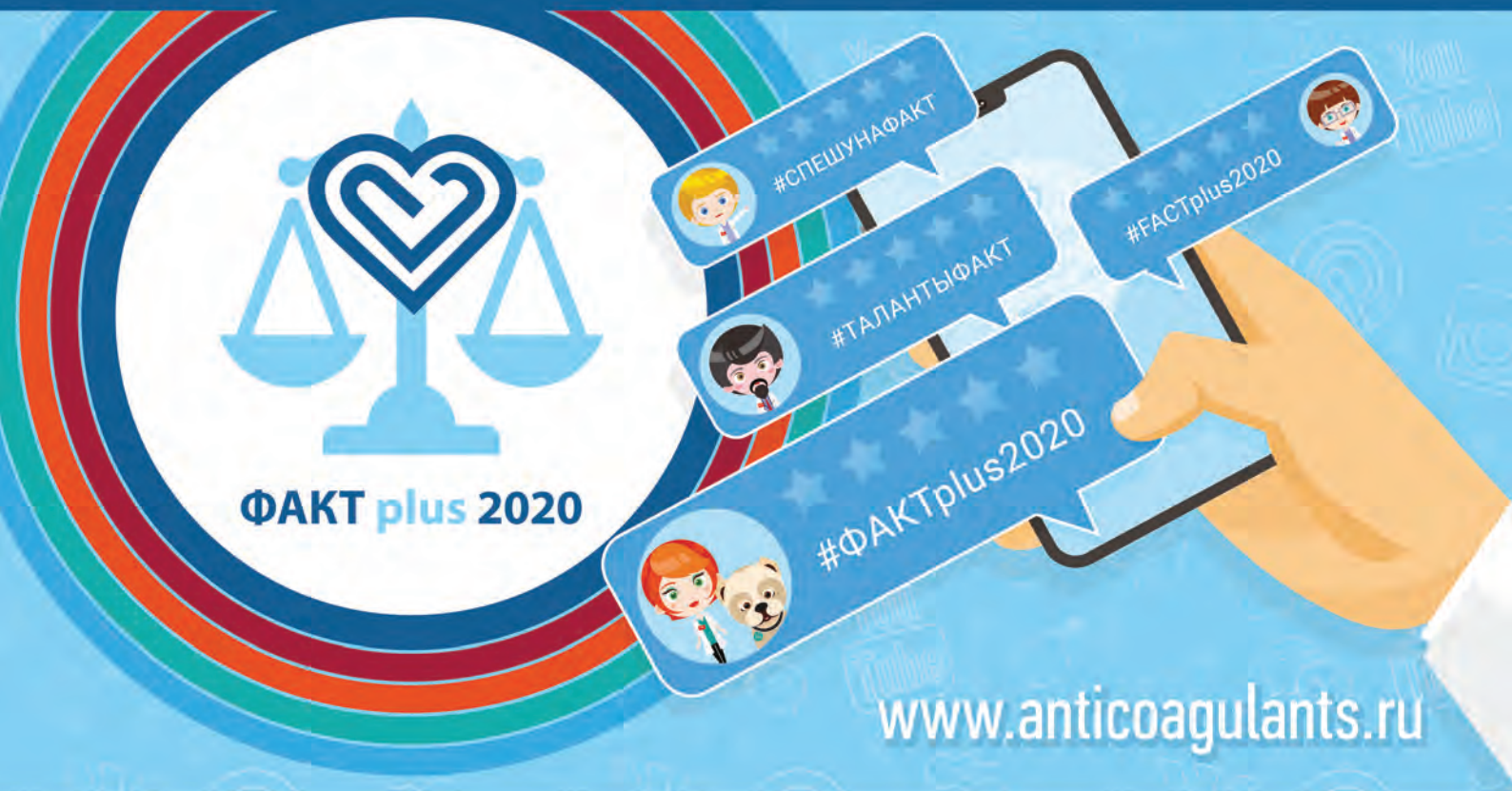
Vasilii N. Butorov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

5 ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ + АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТPLUS2020)

29-31 октября 2020 года, Москва



Даты мероприятия: 29–31 октября 2020 года

Место проведения: Отель «Золотое кольцо», ул. Смоленская, 5

Тематики ФАКТplus2020

- Фибрилляция/трепетание предсердий
- Венозные тромбозы
- Профилактика инсульта
- Нарушения сердечного ритма
- Холтеровское мониторирование
- Ревматология
- Невынашивание беременности (антикоагулянты)
- Антифосфолипидный синдром
- Патология системы гемостаза
- Острый коронарный синдром
- Клиническая фармакология антиагрегантов и антикоагулянтов

Важной составляющей частью мероприятия станет выставка, на которой участники Форума смогут ознакомиться с новинками и последними достижениями ведущих российских и мировых производителей антикоагулянтов.

Основные даты:

7 сентября 2020

Публикация финальной программы Форума на сайте

31 октября 2020

Олимпиада

29–31 октября 2020

Дни работы Форума

Олимпиада:

лучшие 6 команд по итогу отборочного состязания допущены к очному этапу олимпиады, который будет проходить 31 октября 2020 года на 5-м форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной терапии «ФАКТplus2020»

Подробнее о всех мероприятиях ФАКТplus2020 на официальном сайте мероприятия:

www.anticoagulants.ru

Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике

Е.В. Резник^{✉1}, В.А. Лазарев¹, М.Р. Калова^{1,2}, И.Г. Никитин^{1,3}

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"», Москва, Россия

✉elenaresnik@gmail.com

Аннотация

Цель. Оценить соответствие лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) в реальной клинической практике современным рекомендациям и влияние его на прогноз.

Материалы и методы. Проанализировано 2144 истории болезни пациентов, госпитализированных в период 2014–2018 гг. в связи с декомпенсацией ХСН. У 207 (9,7%) из этих пациентов с ХСН фракция выброса левого желудочка составляла 45% и ниже, был сопутствующий СД 2-го типа [ХСН+СД, медиана возраста – 69 (интерквартильный размах 62; 77) лет]. Проведен анализ рекомендованных при выписке пациентам с ХСН+СД лекарственных препаратов и влияния назначенной и реально применявшейся терапии на прогноз.

Результаты. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента рекомендованы 132 (63,8%) пациентам с ХСН+СД: эналаприл – 61 (29,5%), периндоприл – 42 (20,3%), фозиноприл – 29 (14,0%). Антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан назначен 10 (4,8%) пациентам; β-адреноблокаторы – 188 (90,8%): бисопролол – 149 (72,0%), метопролола сукцинат – 2 (1%), карведилол – 1 (0,5%); не рекомендованный для лечения ХСН метопролола тартрат – 36 (17,4%) пациентам. Диуретическая терапия назначена 200 (96,6%) лицам: фуросемид – 177 (85,5%), торасемид – 22 (10,6%), индапамид – 1 (0,5%). Антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон рекомендован 165 (79,7%) пациентам. Несмотря на сохранение клинической симптоматики ХСН на уровне III–IV функционального класса на фоне принимаемой комбинированной медикаментозной терапии у 95,2% пациентов, препараты группы антагонистов рецепторов ангиотензина и неприлизина и/или блокаторы If-каналов, а также сердечная ресинхронизирующая терапия не рекомендованы ни одному пациенту. Из сахароснижающих препаратов монотерапия метформином назначена 28 (13,5%) больным, гликлазидом МВ – 53 (25,6%), инсулинами – 59 (28,5%); 4 (1,9%) пациента получали метформин в комбинации с гликлазидом МВ, 5 (2,4%) – метформин в комбинации с инсулином, 5 (2,4%) – гликлазид МВ с инсулином, 3 (1,5%) – глимепирид с инсулином. В течение 132 (92; 200) нед после выписки скончались 107 (67,3%) пациентов. В группе, где назначенная и принимаемая терапия соответствовала рекомендациям, количество летальных исходов было меньше – 19 (35,2%) в сравнении с 88 (83,8%) летальными исходами – $p(\chi^2) < 0,000001$.

Заключение. Для улучшения прогноза пациентов с ХСН и СД необходимо проводить лечение строго в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с активным использованием современных достижений кардиологии, в том числе антагонистов рецепторов ангиотензина и неприлизина, блокаторов If-каналов, сердечной ресинхронизирующей терапии и др.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, клинические рекомендации, низкая и промежуточная фракция выброса левого желудочка, медикаментозная терапия, прогноз, реальная практика.

Для цитирования: Резник Е.В., Лазарев В.А., Калова М.Р., Никитин И.Г. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200198

Original Article

Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern recommendations and in real clinical practice

Elena V. Reznik^{✉1}, Vladimir A. Lazarev¹, Marina R. Kalova^{1,2}, Igor G. Nikitin^{1,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center "Treatment and rehabilitation center", Moscow, Russia

✉elenaresnik@gmail.com

Abstract

Aim. Our aim was to assess the accordance of treatment of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus (CHF+DM) in real clinical practice with current guidelines and its association with prognosis.

Materials and methods. We analyzed 2144 cases of patients admitted to a hospital due to decompensation of CHF in the period from 2014–2018. 207 (9.7%) of these patients had CHF with a left ventricular ejection fraction of $\leq 45\%$ and type 2 diabetes [median of age was 69 (interquartile range of 62; 77) years]. The analysis of recommended medications at discharge and survival was performed.

Results. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were prescribed to 132 (63.7%) patients: enalapril – 61 (29.4%), perindopril – 42 (20.3%), fosinopril – 29 (14.0%). The angiotensin II receptor antagonist losartan was prescribed to 10 (4.8%) patients. Beta-blockers were prescribed to 188 (90.8%) patients: bisoprolol – 149 (72.0%), metoprolol succinate – 2 (1%), carvedilol – 1 (0.5%). In addition, 36 (17.4%) patients were prescribed metoprolol tartrate not recommended for the treatment of heart failure. Diuretic therapy was prescribed in 200 (96.6%) patients: furosemide – 177 (85.5%), torasemide – 22 (10.6%), indapamide – 1 (0.5%). Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone was recommended 165 (79.7%) patients. Despite the persistence of heart failure III–IV NYHA functional class despite combined medical treatment in 95.1% of patients, the angiotensin receptor and neprilysin inhibitor and/or If-channel blockers and/or cardiac resynchronization therapy weren't recommended. For glycemic control, metformin was prescribed to 28 (13.5%) patients, gliclazide SR – 53 (25.6%), insulin – 59 (28.5%); combination of metformin and gliclazide SR – 4 (1.9%), metformin and insulins – 5 (2.4%), gliclazide SR and insulins – 5 (2.4%), glimepiride and insulins – 3 (1.5%) patient. During 132 (92; 200) weeks follow up after discharge 107 (67.3%) patients died. The number of deaths was less – 19 (35.2%) in the group of patients whom the therapy in accordance with guidelines was prescribed and who were compliant compared to 88 (83.8%) deaths in others – $p(\chi^2) < 0.000001$.

Conclusion. In order to improve the prognosis in patients with heart failure and diabetes mellitus in real clinical practice, it is necessary to carry out treatment strictly in accordance with current guidelines and use the modern achievements in cardiology, including ARNI, If-channel blockers, CPT and etc.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus, guidelines, reduced and middle left ventricular ejection fraction, drug therapy, prognosis, real practice.

For citation: Reznik E.V., Lazarev V.A., Kalova M.R., Nikitin I.G. Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern recommendations and in real clinical practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200198

Введение

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) является крайне актуальной проблемой современного здравоохранения. В мире ХСН страдают около 64 млн [1], в Российской Федерации – 12,35 млн [2]. Число пациентов с СД в мире достигает 425 млн (среди них 91% приходится на долю СД 2-го типа), в нашей стране – 8,5 млн [3]. В общей популяции частота встречаемости СД составляет около 8,8%, среди пациентов с ХСН – 12%, а среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, – 35% [4]. ХСН является ведущей причиной сердечно-сосудистой летальности. Ранняя постгоспитальная (в течение 30 дней после выписки из стационара) смертность составляет 11,3%. Общая смертность пациентов с ХСН – 6%, что превышает популяционную смертность в 10 раз [2]. Средняя продолжительность жизни больных с ХСН I–II функционального класса (ФК) составляет 7,8 года (максимальная – 15,1 года), III–IV ФК – 4,8 года (максимальная – 10,1 года). Сочетание ХСН и СД 2-го типа ассоциировано с увеличением частоты госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности, в связи с чем внимание исследователей в последнее время приковано к проблеме коморбидных пациентов с ХСН и СД [4].

Согласно современным подходам, больные с ХСН со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии противопоказаний должны получать:

1. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или при непереносимости ИАПФ – блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (БРА) [5, 6]. При сохранении клинической симптоматики у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, β -адреноблокатор (β -АБ), антагонист минералокортикоидных рецепторов (аМКР) и диуретик, и систолического артериального давления (САД) >100 мм рт. ст. показана замена ИАПФ/БРА на антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ). В качестве стартовой терапии вместо ИАПФ/БРА можно рассмотреть применение АРНИ у больных с ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, не требующих назначения внутривенных или удвоения дозы пероральных диуретиков, для снижения риска смерти и госпитализаций [5–7]. ИАПФ/БРА можно назначать больным с ХСН при уровне САД >85 мм рт. ст., АРНИ – при САД >100 мм рт. ст. При исходно низком САД (85–100 мм рт. ст.) эффективность ИАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в 2 раза [8]. Назначение всех блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) требует осторожности при уровне калия в сыворотке выше 5 ммоль/л, креатинине более 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл), расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м². Необходимо контролировать креатинин и калий сыворотки через 1–2 нед после начала терапии блокаторами РААС или повышения дозы, затем 1 раз в 4 мес. При повышении калия более 5,5 ммоль/л, креатинина выше 310 мкмоль/л или более чем в 2 раза, снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <20 мл/мин/1,73 м² блокаторы РААС следует отменить [9]. Абсолютными противопоказаниями для назначения ИАПФ, БРА и АРНИ являются их непереносимость (ангионевротический отек), двусторонний стеноз почечных артерий (или стеноз почечной артерии единственной почки), беременность [7]. Сакубитрил/валсартан также противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд–Пью) [7].
2. β -Адреноблокатор [6]. β -АБ противопоказаны при бронхальной астме, клинически явной брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд/мин, клинически явной гипотонии (САД <85 мм рт. ст.), атриовентрикулярной блокаде 2-й степени и более, тяжелом облитерирующем энтерите и атеросклерозе сосудов нижних конечностей [2].
3. Диуретик (при наличии застойных явлений) [6, 10].

4. В случае отсутствия эффекта от трехкомпонентной проводимой терапии и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<35\%$ необходимо добавить аМКР. При уровне калия сыворотки крови выше 5,0 ммоль/л, креатинина более 221 мкмоль/л, рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² назначать аМКР следует с особой осторожностью: с минимальных доз (12,5 мг/сут), с последующей титрацией, если необходимо, не ранее чем через 4–8 нед от начала терапии под контролем креатинина и калия. Если в процессе лечения аМКР уровень калия превышает 5,5 ммоль/л, а уровень креатинина 221 мкмоль/л (более 2,5 мг/дл) или рСКФ снижается до уровня менее 30 мл/мин/1,73 м², следует уменьшить дозу препарата в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина. При повышении уровня калия более 6,0 ммоль/л, креатинина выше 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² препарат следует отменить [2, 9].

Кроме АРНИ при сохранении клинической симптоматики у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, β -АБ, аМКР и диуретик, при синусовом ритме с ЧСС >70 в минуту на фоне целевой дозы β -АБ или их непереносимости показано добавление блокаторов If-каналов (ивабрадина). При фибрилляции предсердий (ФП) необходимо назначение пероральных антикоагулянтов и при ЧСС >70 в минуту на фоне целевой дозы β -АБ – добавление к терапии дигоксина. Кроме того, при сохранении клинической симптоматики у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, β -АБ, аМКР и диуретик, с синусовым ритмом и шириной комплекса QRS ≥ 130 мс следует рассмотреть вопрос о проведении сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [6].

Для лечения СД 2-го типа при ХСН препаратом выбора является метформин [2, 10, 11], в соответствии с консенсусом экспертов 2019 г. – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT-2) [5].

Цель исследования – анализ терапии пациентов с ХСН и СД 2-го типа, проводимой в реальной клинической практике, и ее соответствие современным рекомендациям.

Материалы и методы

Нами проанализировано 2144 выписных эпикриза пациентов, получавших стационарное лечение по поводу декомпенсации ХСН (коды заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: I50.0, I50.1, I50.9; медико-экономический стандарт – 69.140), в период 2014–2018 гг. Среди них оказались 207 (9,7%) пациентов с ХСН с ФВЛЖ $\leq 45\%$ и сопутствующим СД 2-го типа без диагностированной онкологической и ревматологической патологии, за исключением деформирующего остеоартрита, а также без инфекционных заболеваний (пневмония, пиелонефрит и т.д.).

Медиана возраста пациентов составила 69 (62; 77) лет. В выборке незначительно преобладали мужчины – 109 (52,7%). ФВЛЖ составляла 32,0 (24,0; 40,0)%. У 199 (96,1%) пациентов была гипертоническая болезнь в анамнезе, у 176 (85,0%) – постинфарктный кардиосклероз, у 3 (3%) выявлен тромб в постинфарктной аневризме ЛЖ, аортокоронарное шунтирование у 5 (2,4%), а стентирование коронарных артерий у 18 (8,7%). У 118 (57%) пациентов был синусовый ритм, 88 (42,5%) – ФП [из них у 21 (10,1%) – пароксизмальная форма], у 1 (0,5%) – пароксизмальная форма трепетания предсердий (ТП), а у 11 (5,3%) ранее имплантирован электрокардиостимулятор. У 10 (4,8%) человек – II ФК ХСН, 197 (95,1%) – III–IV ФК. Уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) на момент госпитализации составил 7780 (3570; 12 000) пг/мл, СКФ – 46,0 (33,2; 61,8) мл/мин/1,73 м², гликированного гемоглобина – 7,0% (6,1; 8,2); табл. 1.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10.0. Поскольку часть полученных данных не подчинялась закону нормального распределения,

Таблица 1. Характеристика пациентов с ХСН с ФВЛЖ $\leq$ 45% и СД 2-го типа	
Показатель	Значения
Мужчины/женщины, n (%)	109 (52,6)/98 (47,4)
Возраст, лет	69 (62; 77)
I/II/III/IV ФК NYHA, n (%)	0/10 (4,8)/181 (87,4)/16 (7,7)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	176 (85,0)
Гипертоническая болезнь, n (%)	199 (96,1)
Гликированный гемоглобин, %	7,0 (6,1; 8,2)
NT-proBNP, пг/мл	7780 (3570; 12 000)
Общий ХС, ммоль/л	4,0 (3,7; 5,1)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 (1,9; 3,2)
ХС ЛПНП $>$ 1,8/1,4 ммоль/л, n (%)	89(76,7)/97 (83,6)
ФВЛЖ, %	32,0 (24; 40)
СКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	46,0 (33,2; 61,8)
Хроническая болезнь почек С1/С2/С3А/С3В/С4/С5, n (%)	5(2,4)/38(18,4)/54(26)/64(30,9)/27(13)/10(4,8)
Синусовый ритм/ФП/ТП, n (%)	118(57,0)/88(42,5)/1(0,5)
Блокада левой/правой ножки пучка Гиса, n (%)	13 (6,3)/4 (1,9%)
САД, мм рт. ст. (при выписке)	125 (100; 135)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (при выписке)	65 (60; 70)
ЧСС, мин (при выписке)	75 (65; 83)
Уровень гемоглобина, г/л	131 (118; 148)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (0,5)
Бронхиальная астма, n (%)	3 (1,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма, n (%)	1 (0,5)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	25 (12)
Шунтирование/стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	5 (2,4)/18 (8,7)
Электрокардиостимулятор/имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, n(%)	11 (5,3)/0(0)

применяли непараметрические методы. Центральную тенденцию и дисперсию признака представляли как медиану и интерквартильный размах (указывали в скобках). Оценку межгрупповых различий в 2 независимых группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для сопоставления групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 (метод максимального правдоподобия). Выживаемость больных исследовали методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера. Анализ влияния на выживаемость проводили с помощью F-критерия Кокса и критерия Гехана–Вилкоксона. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты ИАПФ/БРА

ИАПФ получали 132 (63,8%), БРА – 10 (4,8%) пациентов с ХСН и СД 2-го типа. Из ИАПФ эналаприл назначен 61 (29,4%), периндоприл – 42 (20,3%), фозиноприл – 29 (14,0%) больным. Из БРА всем пациентам с ХСН–СД назначен лозартан. Не получали ни ИАПФ, ни БРА – 65 (31,4%) человек (рис. 1).

Причинами, по которым ИАПФ или БРА не назначены, являлись гипотония у 3 (4,6%, с цифрами артериального давления в течение госпитализации 85/60, 85/50, 90/50 мм рт. ст.), концентрация креатинина в сыворотке крови выше

Таблица 2. Причины отказа от назначения ИАПФ/БРА у пациентов с ХСН и СД 2-го типа		
Причина отказа от назначения ИАПФ/БРА	Число пациентов	
	абс.	%
Гипотония	3	4,6
Креатинин выше 310 мкмоль/л	8	12,3
Гиперкалиемия с уровнем К ⁺ в сыворотке крови	4	6,2
Сочетание креатинина более 310 мкмоль/л и К ⁺ $>$ 5,5 ммоль/л	4	6,2
Тяжелый аортальный стеноз	3	4,6
Кашель	1	1,5
Бронхообструкция	2	3,0
Причина не указана	40	61,5

Таблица 3. Причины отказа от назначения β -АБ у пациентов с ХСН и СД 2-го типа		
Причина отказа от назначения β -АБ	Число пациентов	
	абс.	%
Бронхообструкция	3	15,8
Синдром слабости синусового узла	1	5,3
АВ-блокада 2/3-й степени	3	15,8
Хроническая артериальная недостаточность	1	5,3
Причина не указана	11	57,8

310 мкмоль/л – у 8 (12,3%), гиперкалиемия с уровнем К⁺ в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л – у 4 (6,2%), сочетание креатинина выше 310 мкмоль/л и К⁺ $>$ 5,5 ммоль/л – у 4 (6,2%), тяжелый аортальный стеноз – у 3 (4,6%) [9]. Кашель на фоне приема ИАПФ отмечался у 1 (1,5%) пациента, бронхообструкция – 2 (3,0%); табл. 2. Отказ от назначения ИАПФ/БРА обоснован в медицинской документации у 25 (38,5%) пациентов. У 40 (61,5%) причины неназначения ИАПФ/БРА не указаны и ясны (рис. 2).

β -Адреноблокаторы

Рекомендованные больным с ХСН β -АБ (биспролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол) назначены 152 (73,4%) пациентам. Биспролол получали большинство – 149 (72%), метопролола сукцинат – 2 (1%), карведилол – 1 (0,5%). Нерекомендованным пациентам с ХСН метопролола тартрат назначен 36 (17,4%) больным. Не получали β -АБ 19 (9,2%) пациентов, рекомендованные при ХСН β -АБ – 55 (26,6%); см. рис. 2.

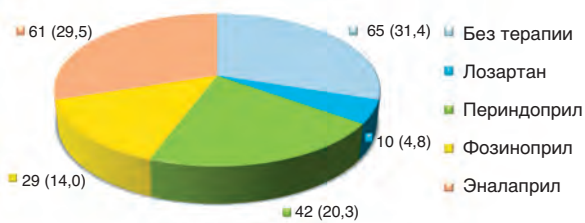
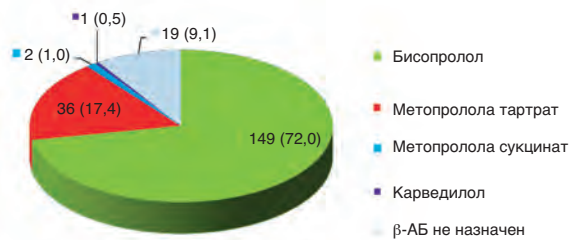
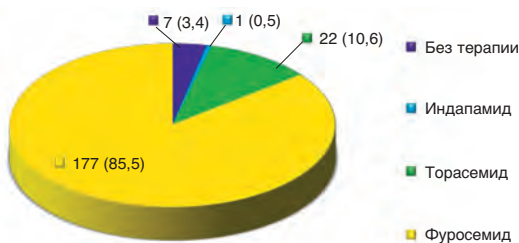
β -АБ не назначены в связи с наличием бронхообструктивного синдрома – 3 (15,8%) пациентам, синдрома слабости синусового узла – 1 (5,3%), атриовентрикулярной блокадой 2 или 3-й степени – 3 (15,8%), хронической артериальной недостаточности – 1 (5,3%); табл. 3. Объективная причина, по которой рекомендованный β -АБ не назначен, указана в медицинской документации у 8 (42,2%) пациентов, у 11 (57,8%) причина не указана.

Диуретики

Диуретическая терапия рекомендована 200 (96,6%) пациентам: фуросемид – 177 (85,5%), торасемид – 22 (10,6%), индапамид – 1 (0,5%). В назначении диуретической терапии не нуждались 7 (3,4%) больных с ХСН и СД (рис. 3).

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

аМКР назначен 165 (79,7%) пациентам, причем в 100% случаев им являлся спиронолактон. У 1 (0,5%) пациента препарат назначен, несмотря на СКФ $<$ 20 мл/мин/1,73 м². Эплеренон не назначен ни одному лицу; 41 (19,8%) больной не получал аМКР.

Рис. 1. Распределение больных с ХСН и СД 2-го типа по назначению ИАПФ/БРА, п (%).**Рис. 2. Распределение больных с ХСН и СД 2-го типа по назначению β -АБ, п (%).****Рис. 3. Распределение больных с ХСН и СД 2-го типа по назначению диуретической терапии, п (%).**

Антикоагулянтная и дезагрегантная терапия

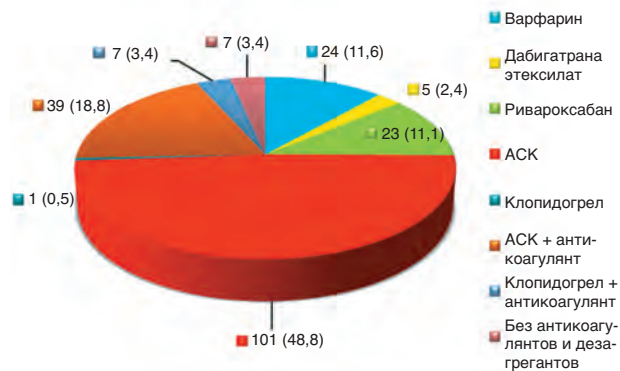
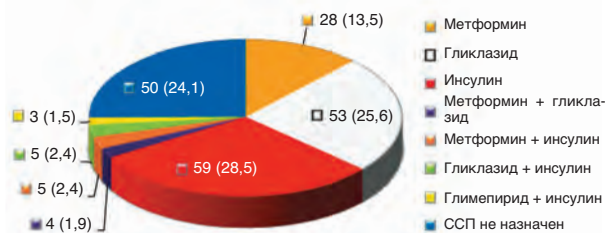
Антикоагулянтная терапия назначена 98 (47,3%) пациентам с ФП и ТП, установленным электрокардиостимулятором, диагностированным внутрисердечным тромбозом: варфарин – 24 (11,6%), ривароксабан – 23 (11,1%), дабигатрана этексилат – 5 (2,4%); из 98 пациентов с ФП 39 (18,8%) получали антикоагулянтную терапию в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК), а 7 (3,4%) – с клопидогрелом. АСК в монотерапии получал 101 (48,8%) пациент, а клопидогрел – 1 (0,5%). Из 100 больных с ФП/ТП и установленным электрокардиостимулятором, которым необходима антикоагулянтная терапия, только 65 (65%) пациентов ее получали; остальным 35 (35%) антикоагулянтная терапия не назначена. Из 98 пациентов, которым назначена антикоагулянтная терапия, у 34 (34,7%) показанием к ее назначению была непосредственно систолическая ХСН. Ни антикоагулянтной, ни дезагрегантной терапии не получали 7 (3,4%) пациентов (рис. 4).

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды (дигоксин) получали 46 (22,2%) пациентов с ХСН и СД, у всех них зафиксирована ФП. Остальным 43 (20,8%) пациентам с ФП/ТП дигоксин не назначался.

Сахароснижающая терапия

Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) назначены 85 (41,0%), инсулин – 59 (28,5%), комбинация ПССП и инсулина – 13 (6,3%) пациентам. Из ПССП чаще всего назначался гликлазид МВ – 53 (25,6%), метформин – 28 (13,5%),

Рис. 4. Распределение больных с ХСН и СД 2-го типа по назначению антикоагулянтов и дезагрегантов, п (%).**Рис. 5. Распределение больных с ХСН и СД 2-го типа по назначению сахароснижающей терапии, п (%).**

4 (1,9%) пациента получали комбинированную терапию метформин и гликлазидом МВ. Гипогликемическая терапия не назначена 50 (24,2%) пациентам. Ингибиторы SGLT-2 не рекомендованы ни одному больному (рис. 5).

Гиполипидемическая терапия

Медиана общего холестерина (ХС) – 4,0 (3,7; 5,1) ммоль/л, а ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 2,2 (1,9; 3,2) ммоль/л. Дислипидемия с уровнем ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л имела место у 89 (76,7%) пациентов с ХСН+СД, ХС ЛПНП > 1,4 ммоль/л – у 97 (83,6%). При этом статины назначены 61 (29,5%) пациенту: симвастатин – 3 (1,5%), аторвастатин – 53 (25,6%), розувастатин – 5 (2,4%).

АРНИ, блокатор *If*-каналов, СРТ

Несмотря на то, что у 197 (95,2%) пациентов зафиксирован III–IV ФК ХСН на фоне принимаемой комбинированной терапии, сохранялась симптоматика ХСН на уровне более II ФК, ни одному пациенту не рекомендованы при выписке препарат группы АРНИ (сакубитрил/валсартан) и блокатор *If*-каналов (ивабрадин). Хотя у 17 (8,2%) пациентов с ХСН > II ФК длительность *QRS* ≥ 130 мс, СРТ не рекомендована при выписке.

Оценка прогноза у больных с ХСН и СД

Через 132 (92; 200) нед после выписки проведен телефонный контакт со 159 (76,8%) пациентами и/или их родственниками. С 48 (23,2%) больными телефонный контакт установить не удалось: из них у 13 (27,1%) терапия при выписке полностью соответствовала рекомендациям, у 35 (72,9%) – не полностью. Из пациентов, судьбу которых удалось проследить, 107 (67,3%) умерли, а 52 (32,7%) остались живы. Медиана продолжительности жизни после выписки из стационара составила 71,0 (28,0; 96,0) нед.

Родственники умерших пациентов не владели информацией о принимаемых ими до смерти препаратах. При выписке среди умерших терапия соответствовала рекомендациям у 43 (40,2%) пациентов.

Таблица 4. Сравнение лекарственной терапии у больных с ХСН и СД в разных исследованиях

Препараты/ регистр	СД, n, %	ИАПФ/БРА, %	β-АБ*, %	аМКР, %	Диуретики петлевые, %	Антикоагулянты, %	Дигоксин, %	Статины, %	Сахароснижающая терапия, %	Летальность за 1 год, %
Собственные данные	207 (100)	63,7/4,8	90,9 (73,5)	79,7	96,1	47,3	22,2	31,4	69,5	24,2
Павловский ре- гистр (2016 г.)	1001 (23)	65	54	21	78	–	14	5–7	–	25,4
ЭПОХА-ХСН (2014 г.)	19503 (15,9)	69,3/16,5	43,3	11	3,9	0,8	3,9	3,6	–	25,1
А.П. Ребров, Н.А. Кошелева (2011 г.)	211 (21,3)	100	96,2/95,2	80,1/80	25,4/24,7	–	–	96,2/95,2	–	28/50
T. Sato и соавт. (2014 г.)	542	89,3	88,2	51,7	61,4	–	10,3	46,1	–	4
M. Nieminen и соавт. (2006 г.)	3580 (32,8)	71,1/10,4	61,4	47,5	90,1	24	–	28,4	30,6	6,7

*Рекомендованные для лечения ХСН β-АБ: бисопролол, метопролола сулцинат, карведилол, небиволол.

У всех живых пациентов, с которыми удалось провести телефонный контакт, удалось получить информацию о проводимой на постгоспитальном этапе терапии. У 10 (19,2%) из этих человек назначенная при выписке терапия полностью соответствовала рекомендациям, у 42 (80,8%) – не полностью. Однако 2 (20%) из этих 10 пациентов не принимали назначенные препараты: статины – 1 (10%), антикоагулянты – 1 (10%). Кроме того, из 42 лиц, у которых терапия при выписке не полностью соответствовала клиническим рекомендациям, ИАПФ после выписки из стационара добавлены к лечению амбулаторно 7 (16,7%) пациентам, β-АБ – 5 (12%); а также 15 (35,7%) пациентам назначена АСК. При этом 10 (23,8%) из 42 пациентов самостоятельно перестали принимать статины, 1 (2,4%) – антикоагулянты. Пациенты не могли обосновать отказ от приема назначенных препаратов; 8 (19%) из 42 человек сообщили, что начали принимать на постгоспитальном этапе метформин, 4 (9,5%) – инсулин (при выписке этим пациентам сахароснижающая терапия не назначена).

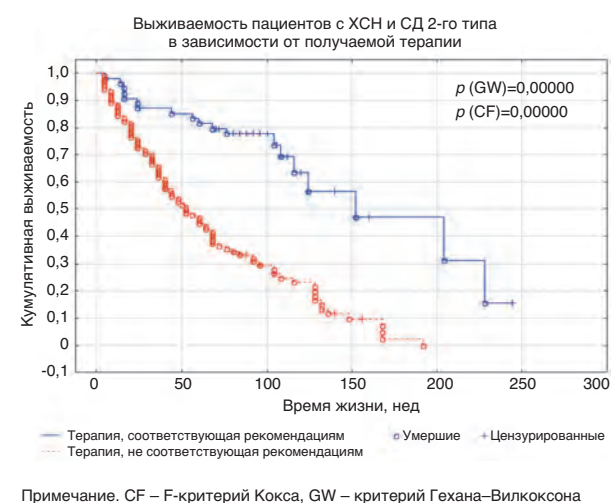
По информации, полученной при телефонном контакте, у 35 (67,3%) пациентов амбулаторное лечение соответствовало клиническим рекомендациям (включало ИАПФ/БРА, β-АБ, диуретик при необходимости для поддержания эуволемиического состояния, аМКР, метформин/инсулин, дезагрегант/антикоагулянт, статин), у 17 (32,7%) – не соответствовало (не включало 1 или более групп из указанных лекарственных препаратов). Рекомендаций по лечению сопутствующей патологии в выписных эпикризах не дано, оценка проводимой терапии сопутствующей патологии не проводилась. Одному пациенту успешно выполнена трансплантация сердца, а 2 находятся на программном гемодиализе.

Пациенты, судьбу которых удалось проследить, разделены на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты с терапией при выписке с учетом амбулаторной коррекции, полностью соответствовавшей клиническим рекомендациям, – n=55 (34,6%), во 2-ю – с терапией, по ряду причин отклоняющейся от рекомендаций при выписке или в процессе амбулаторного наблюдения, – n=104 (65,4%). При оценке выживаемости методом сравнения 2 групп с построением кривых Каплана–Мейера получено достоверно меньшее количество летальных исходов в 1-й группе – 19 (35,2%) по сравнению со 2-й – 88 [83,8%, p (критерий Гехана–Вилкоксона) < 0,00001; p (F-критерий Кокса) < 0,00001] (рис. 6).

Обсуждение

В нашей работе мы проанализировали проводимую терапию у больных с ХСН и СД в реальной клинической практике и сравнили полученные данные с различными публикациями, в которых представлена терапия, проводимая пациентам с ХСН (табл. 4).

Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана–Мейера в группах пациентов с ХСН и СД на фоне лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и при отклонении от них.



В Павловском регистре оценка проводимой терапии ХСН произведена в 2014 г. [12]. В него включен 1001 пациент, 230 (23%) из них были с СД. Средний возраст составил 69,4 (±11,8) года; ФВЛЖ – 42,5 (±22,4)%; уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника (NT-proBNP) не указаны, однако их уровень выше 150 и 450 пг соответственно (критерии включения), III–IV ФК зафиксирован у 71% пациентов. Согласно нашим данным ИАПФ/БРА рекомендованы 68,6% пациентов. Это сопоставимо с данными Павловского регистра, где терапию ИАПФ получали 65% лиц. В Павловском регистре причина неназначения не указана ни у одного пациента. Причина отказа от назначения ИАПФ/БРА указана у 38,5% наших пациентов. Рекомендованные β-АБ в Павловском регистре получали 54% больных, у наших пациентов β-АБ назначались чаще – 90,9%, рекомендованные для лечения ХСН препараты из группы β-АБ получали 73,5%. У 42,2% задокументирована причина неназначения β-АБ. аМКР получали 79,7% наших пациентов, что значительно выше показателей Павловского регистра – 21%. Диуретическую терапию получали большинство пациентов – 96,6%, что значительно выше, чем в Павловском регистре, в котором постоянную диуретическую терапию получали 78% пациентов [12]. Согласно Павловскому регистру на постгоспитальном этапе терапия многих пациентов не соответствовала рекомендациям – ИАПФ получали 69%, β-АБ – 70%, аМКР – 30%, диуретики – 56% (на долю петлевых приходилось 21%). Ста-

тины получали от 5 до 7% пациентов, в нашем случае – 31,4%. Смертность больных в течение 1 года после выписки из стационара составила 25,4%. В нашем исследовании смертность составила 76,8% в течение 132 (92; 200) нед, т.е. 2,75 (1,91; 4,16) года; смертность в течение 1-го года после выписки из стационара – 24,2% (в течение 2-го года – 11,6%, 3-го года – 6,3%). Это сопоставимо с Павловским регистром, несмотря на то, что в нашем исследовании более выражена систолическая дисфункция ЛЖ и у всех включенных был СД.

Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН ИАПФ получали 69,3% больных с ХСН I–IV ФК NYHA, что сопоставимо с нашими данными. Сартаны (без указания конкретных препаратов) получали 16,5%. По нашим данным, сартаны (лозартан) рекомендованы значительно реже – 4,8% пациентам, что может быть связано с исходными характеристиками включенных больных. β -АБ, по данным ЭПОХА-ХСН [13], получали 43,3%, что значительно ниже наших показателей. Петлевые диуретики и аМКР в исследовании ЭПОХА-ХСН получили значительно меньшее число пациентов – 3,9 и 11%, вероятно, в связи с тем, что в него включены менее тяжелые больные, среди которых лишь у 15,9% был сопутствующий СД. Статины получали всего 3,6% лиц. Годовая летальность составила 25,1%.

А.П. Ребровым и Н.А. Кошелевой [14] проанализирована амбулаторная терапия 211 пациентов с ХСН: 106 пациентов в группе активного амбулаторного ведения и 105 в группе стандартного амбулаторного ведения, из них 45 лиц с СД. Медиана возраста – 56 (47; 66) и 56 (45; 68) лет, ФВЛЖ составила 40,4 ($\pm 7,5$)% и 39,8 ($\pm 7,4$)%, а уровень NT-proBNP – 110 (90; 380) и 110 (90; 400) пг/мл соответственно. У большинства пациентов зафиксированы II (23,5 и 25,7%) и III (41,5 и 42,8%) ФК. Также полностью исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови выше 177 мкмоль/л. ИАПФ получали 100% пациентов, β -АБ – 95,2%, аМКР – 80%, диуретическую терапию – около 25%. Несмотря на назначение статинов 96,2 и 95,2% больных, к концу наблюдения их принимали лишь 61,5 и 35% пациентов. Данные по назначению ИАПФ и β -АБ превышают те, что получены нами, что, возможно, связано с критериями отбора пациентов. Летальные исходы оценены отдельно в каждой группе и на различных годах наблюдения: 1-й год – 7 и 11%; 2-й год – 8 и 14%; 3-й год – 13 и 25%. Правильность проводимой терапии и приверженность пациентов к лечению выше, чем результаты, полученные нами. Общая летальность ниже, чем в нашей группе пациентов, поскольку терапия нашим пациентам назначалась и корректировалась в условиях реальной клинической практики, тяжесть течения ХСН и возраст наших пациентов гораздо выше.

Согласно данным T. Sato и соавт. [15], в исследовании участвовали 542 пациента с ХСН, средний возраст составил 60,6 ($\pm 14,2$) года; ФВЛЖ – 44,9 ($\pm 14,7$)%. ИАПФ/БРА получали 89,3% пациентов, β -АБ – 88,2%, аМКР – 51,7%, диуретическую терапию – 61,4%, а дигоксин – 10,3%; статины – 46,1%. Число пациентов с СД, как и причины, по которым пациенты не получали необходимые лекарственные препараты, не указаны. За время наблюдения (523 $\pm$ 303 дня) зарегистрировано 4% кардиальных летальных исхода.

По данным M. Nieminen и соавт. [16], среди 3580 пациентов, госпитализированных в связи с впервые возникшей острой сердечной недостаточностью и декомпенсацией ХСН: средний возраст составил 69,9 ($\pm 12,5$) года; ФВЛЖ – 38 (± 15)%. Диуретическую терапию получали 90,1% пациентов, аМКР – 47,5%, ИАПФ – 71,1%, БРА – 10,4%, β -АБ – 61,4%, блокаторы медленных кальциевых каналов – 14,6%, дигоксин – 26,6%. Статины назначены 28,4%. У 1174 (32,8%) пациентов был СД 2-го типа: ПССП получали 17%, инсулин – 13,6%. В этой статье предоставлены данные только внутрибольничной летальности, которая составила 6,7%.

Необходимо отметить, что данные по назначенным и принимаемым препаратам во всех проведенных ранее ис-

следованиях относятся ко всем включенным пациентам с ХСН, наши данные касаются только больных с ХСН и СД, что крайне актуально в связи с увеличением частоты такого сочетания в последние годы.

Несмотря на доказанную эффективность, безопасность и наличие показаний, вошедшим в наш анализ пациентам с ХСН и СД не рекомендован прием сакубитрил/валсартана и ивабрадина, а также не рассматривался вопрос о СРТ.

Сравнение проводимой гипогликемической терапии с результатами других исследований не представлено, так как в доступных публикациях этому вопросу уделено недостаточное внимание. Препаратом выбора при СД на фоне ХСН в рекомендациях по ведению больных с ХСН 2016 г. является метформин, он назначен лишь 37 (17,9%) нашим пациентам. Большинство больных получали препараты группы сульфонилмочевины. Ингибиторы SGLT-2 не рекомендованы ни одному из проанализированных нами пациентов, что связано с тем, что это вошло в обновление рекомендаций Европейского общества кардиологов только в 2019 г., а наш анализ затронул госпитализации 2014–2018 гг.

При анализе данных больных в реальной клинической практике обратило на себя внимание, что антикоагулянты получали 65% с ФП и ТП, 35% этих пациентов данная группа препаратов не назначена.

Несмотря на то, что АСК в настоящее время имеет класс рекомендаций Ib и уровень доказанности B и показан пациентам с острым коронарным синдромом в течение последних 8 нед и после стентирования, в реальной клинической практике его получают 48,8% пациентов с ХСН и СД. Это может быть объяснено попыткой вторичной профилактики в данной группе больных, 85% из которых имели инфаркт миокарда в анамнезе. Но у больных с ХСН может ослаблять эффекты ИАПФ и скорее неэффективно, чем полезно. Комбинация антикоагулянтной и дезагрегантной терапии с точки зрения современных подходов не совсем объяснима.

Хотя статины у больных с ХСН в настоящее время имеют класс рекомендаций Ib и уровень доказанности A, 29,5% пациентам они рекомендованы. Учитывая, что это пациенты с СД и сердечно-сосудистой патологией, у большинства из которых были инфаркты миокарда и головного мозга в анамнезе, они должны рассматриваться как пациенты очень высокого риска, коррекция дислипидемии у них необходима с достижением актуальных значений целевых уровней ХС ЛПНП.

При оценке прогноза пациентов, судьбу которых удалось проследить, выявлено, что выживаемость достоверно лучше в группе больных, у которых назначенная при выписке и принимаемая на постгоспитальном этапе терапия полностью соответствовала клиническим рекомендациям. Это может свидетельствовать о том, что прогноз максимально благоприятен у комплаентных пациентов с ХСН при условии грамотной коррекции терапии на амбулаторном этапе.

Заключение

Ряду пациентов при выписке рекомендуется лекарственная терапия, неполностью соответствующая актуальным клиническим рекомендациям, что сопряжено с ухудшением прогноза. Для улучшения качества жизни и уменьшения количества летальных исходов у пациентов с ХСН и СД необходимо строгое соблюдение рекомендаций в реальной клинической практике.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (госрегистрация НИР №АААА-А18-118040390145-2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Vos T, Abajobir AA, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390 (10100): 1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (и острой декомпенсации). 2018. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical practice guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of chronic heart failure (and acute decompensation). 2018 (in Russian).]
- Cho NM, Kirigia J, Ogurtsova K et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabet Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50.
- Починка И.Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность – «несладкая парочка». *Мед. альманах*. 2017; 6: 103–18. [Pochinka I.G. Diabetic mellitus type 2 and chronic heart failure – “unsweetened couple”. *Medical Almanac*. 2017; 6: 103–18 (in Russian).]
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019. DOI: 10.1002/ehf.1531
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; с. 8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations of the OSSH-RKO-REPAIR. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnostics, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018; p. 8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian).]
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; с. 379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutunov G.P. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Heart Failure*. 2013; p. 379–472 (in Russian).]
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Рос. кардиологический журн.* 2014; с. 7–37.
- [Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; p. 7–37 (in Russian).]
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20 (5): 853–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
- Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения метформина у больных ХСН и СД типа 2. Результаты исследования «Рациональная Эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных с ХСН» (РЭМБО-СД ХСН). *Кардиология*. 2008; 48 (3): 50–8. [Lapina Yu.V., Narusov O.Yu., Mareev V.Yu. et al. Efficacy and safety of Metformin in patients with CHF and type 2 diabetes. Results of the study “Rational Effective multicomponent therapy in the fight against diabetes in patients with CHF” (RAMBO-SD CHF). *Cardiology*. 2008; 48 (3): 50–8 (in Russian).]
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. *Сердечная Недостаточность*. 2014; 82 (1): 23–31. [Arutunov A.G., Rilova A.K., Arutunov G.P. Register of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlovsky register). Message 1. Modern clinical characteristics of patients with decompensation of blood circulation. Clinical phenotypes of patients. *Heart Failure*. 2014; 82 (1): 23–31 (in Russian).]
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Рос. кардиологический журн.* 2016; 8 (136): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 8 (136): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 (in Russian).]
- Ребров А.П., Кошелева Н.А. Влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (3): 275–87. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-3-275-287 [Rebrov A.P., Kosheleva N.A. Influence of therapeutic training and active outpatient management of patients with CHF on their clinical condition and cardiovascular complications (three-year observation). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011; 7 (3): 275–87. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-3-275-287 (in Russian).]
- Sato T, Yamauchi H, Suzuki S et al. The Prognostic Significance of Serial Renal Function Measurements in Chronic Heart Failure. *J Gen Practice* 2014; 2 (3): 1–6. DOI: 10.4172/2329-9126.1000156
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27 (22): 2725–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl193

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та, вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. ревматических заболеваний ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; https://elibrary.ru/authors.asp; SPIN-код 3494980; ResearcherID: AAF-9858-2020

Лазарев Владимир Андреевич – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та, науч. сотр. научно-исследовательской лаб. ревматических заболеваний ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: z0sek92@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8417-3555

Калова Марина Ризуановна – врач ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова», аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: marina71771@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523; ResearcherID: AAO-6774-2020

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; SPIN-код: 3595-1990

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; https://elibrary.ru/authors.asp; SPIN-код 3494980; ResearcherID: AAF-9858-2020

Vladimir A. Lazarev – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: z0sek92@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8417-3555

Marina R. Kalova – Physician, Buyanov City Clinical Hospital, Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: marina71771@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523; ResearcherID: AAO-6774-2020

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Center “Treatment and rehabilitation center”. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; SPIN-код: 3595-1990

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Мельдоний как наднозологический препарат

С.В. Недогода

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

✉ nedogodasv@rambler.ru

Аннотация

Проведен обзор эффективности и безопасности мельдония в качестве препарата для «узловой», или наднозологической, фармакотерапии у пациентов с широким спектром заболеваний (ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, перемежающаяся хромота, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, астения, психовегетативные расстройства и т.д.), а также рассмотрены потенциальные механизмы действия мельдония, обеспечивающие его комплексное воздействие на коморбидного пациента: антигипоксическое, антиоксидантное, цитопротективное и ангиопротективное действие, а также энергопротекторный эффект. Показано, что спектр заболеваний, при которых мельдоний демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, позволяет говорить о том, что наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднозологической, фармакотерапии.

Ключевые слова: мельдоний, узловатая терапия, наднозологическая фармакотерапия, метаболическая терапия, коморбидность.

Для цитирования: Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208

Review

Meldonium as a supernosological drug

Sergey V. Nedogoda

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ nedogodasv@rambler.ru

Abstract

A review of the efficacy and safety of meldonium as a drug for “hub” or “supernosological” pharmacotherapy in patients with a wide range of diseases (coronary heart disease and chronic heart failure, rhythm disturbances, intermittent claudication, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, asthenia, psycho-vegetative disorders and etc.), as well as the potential mechanisms of action of meldonium, providing its complex effect on a comorbid patient: antihypoxic, antioxidant, cytoprotective and angioprotective effects, as well as energy protective effect. It has been shown that the spectrum of diseases in which meldonium demonstrates its diverse positive effects suggests that, along with hemodynamic and metabolic effects, it also has a neuroregulatory and neuroadaptogenic effect, which makes it possible to consider it as a “hub” or “supernosological” pharmacotherapy drug.

Key words: meldonium, “hub” therapy, supernosological pharmacotherapy, metabolic therapy, comorbidity.

For citation: Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208

В настоящее время проблема мультиморбидности и коморбидности становится все более актуальной, что подтверждается ростом числа пациентов с более чем 5 коморбидными заболеваниями за 10-летний период на 16% [1, 2]. Следование современным рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертензией, нарушениями липидного обмена, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) предполагает высокую частоту назначения комбинированной терапии для достижения целевых показателей при каждом из этих заболеваний, что предопределяет необходимость назначения одновременно 5–6 (а часто и значительно больше) лекарственных препаратов. Для решения проблемы полипрагмазии одним из перспективных направлений может стать так называемая hub-терапия («узловая») [3], или наднозологическая фармакотерапия. Исходя из определения коморбидности как «сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них» [4], вполне логично, что в основе общих патогенетических механизмов развития коморбидных заболеваний лежат разноуровневые универсальные «сетевые» механизмы, взаимодействующие на геномном и молекулярном уровнях через различные метаболические процессы [5–7]. Совокупность сетей образует узлы взаимодействия (hub) [6, 8], на которые можно воздействовать через рецепторы, факторы воспаления и гуморальные механизмы, решая сразу несколько терапевтических задач. Таким классическим примером являются статины, которые через свои плейотропные эффекты оказываются эффективными и полезными при самом широком спектре патологий (официальные показания: первичная гиперлипидемия, семейная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ише-

мический инсульт, СД 2, ишемическая болезнь сердца – ИБС, повышение С-реактивного белка; показания off-label: острый коронарный синдром – ОКС, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, хроническая болезнь почек, контрастная нефропатия, сепсис, катаракта, макулярная дегенерация, метаболический синдром, остеопороз, деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, грипп, новообразования, поликистоз яичников, ревматоидный артрит, гиперурикемия, пересадка органов, витилиго). Фактически речь идет о классе препаратов с «наднозологическим» действием.

Для многих из этих состояний объединяющими являются нарушения баланса между процессами оксидативного стресса и активностью антиоксидантов. Избыточное образование свободных радикалов является универсальным механизмом повреждения клеток и тканей при любых патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих к апоптозу [9]. В этой связи представляется вполне логичным предположить, что препараты, обладающие антиоксидантным, антигипоксическим и цитопротективным эффектом, могут рассматриваться как кандидаты для «узловой», или наднозологической, фармакотерапии [10, 11].

Представителем подобного направления является мельдоний, который относится к классу парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Он улучшает эффективность использования кислорода, переключая процессы метаболизма на более экономные пути, что защищает ткани от последствий оксидативного стресса. Под действием препарата происходит уменьшение транспорта активных форм жирных кислот через мембраны митохондрий и их накопления на фоне

снижения интенсивности их β -окисления, что уменьшает повреждение клеток. При этом сохраняется транспорт аденозинтрифосфата в цитозоль и усиливается гликолиз, при котором для обеспечения энергетических процессов требуется существенно меньше кислорода. Таким образом, в условиях гипоксии нивелируется наиболее кислородозатратный способ образования аденозинтрифосфата. А именно этот механизм является объединяющим (своего рода «узлом» – hub-om) в развитии широкого спектра сосудистой коморбидности при кардиометаболическом континууме. Мельдоний, снижая концентрацию карнитина, обеспечивает более экономное потребление кислорода в условиях ишемии. Опосредованно мельдоний усиливает образование оксида азота, что приводит к улучшению микроциркуляции, устранению вазоспазма при активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой системы, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов (антипротромбогенный эффект), улучшает сократимость миокарда, уменьшает метаболический ацидоз и накопление молочной кислоты.

Такой набор благоприятных эффектов предопределил использование мельдония при широком спектре заболеваний.

Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность

Наиболее значимыми являются результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) [12]. Мельдоний 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной терапией у 512 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS) через 3 мес статистически достоверно увеличивал время до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии (с $362,15 \pm 119,92$ до $382,49 \pm 142,29$ с).

В исследовании с участием 150 больных после острого инфаркта миокарда (ИМ) с проявлениями недостаточности кровообращения I–II стадии по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) внутривенное применение мельдония в течение 10–14 дней в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии приводило к снижению летальности, улучшению показателей эхокардиографии и показателей адаптации к физическим нагрузкам [13].

В открытом рандомизированном исследовании, включавшем 140 больных с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-ИМ без клинических проявлений ХСН в анамнезе [14], комплексная терапия пациентов с ранним включением мельдония (1 г/сут внутривенно в течение 2 нед с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) способствовала ускоренному восстановлению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), снижению концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, уменьшению частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций в первые 6 ч после тромболизиса и снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов.

В открытом рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов на 3–4-й неделе после перенесенного ИМ с наличием симптомов сердечной недостаточности II–III ФК (Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2002) оценивали влияние мельдония в дозе 1000 мг/сут внутривенно в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода у больных в раннем постинфарктном периоде. Выявлены снижение частоты эпизодов аритмии и ишемии, улучшение клинического состояния пациентов, снижение частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитратов, уменьшение уровня NT-proBNP в крови, частоты эпизодов аритмии

и ишемии, снижение числа пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, улучшение диастолической функции сердца, уменьшение гиперактивации симпатoadренальной системы [15].

В открытом рандомизированном исследовании у 140 пациентов с ОКС было показано, что включение мельдония (1 г/сут внутривенно в течение 2 нед с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) в комплексную терапию ОКС достоверно ускоряло восстановление максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (VE) вне зависимости от проведения тромболизиса, положительно влияло на фазу диастолического наполнения (Dte) и величину времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) при расширении физических нагрузок в раннем реабилитационном периоде [16].

В исследовании с участием 67 пациентов, перенесших ИМ и выписанных на амбулаторное наблюдение, дополнительно к стандартной терапии был назначен мельдоний по 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед. Отмечены уменьшение прогрессирования и госпитализаций в связи с ХСН, приступов стенокардии, пароксизмальных нарушений ритма, улучшение качества жизни, снижение уровня тревожности и уровня артериального давления [17].

Еще в одном исследовании продемонстрировано, что включение мельдония в дозе 1000 мг/сут внутривенно в течение 2 нед в комплекс мероприятий по вторичной профилактике с целью сокращения сроков реабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств с документированной ишемией миокарда усиливает кардиопротекторный эффект физических нагрузок, что было подтверждено положительной динамикой электрокардиограммы и биохимических маркеров ишемии миокарда [18].

В исследовании у 60 мужчин с ИБС и ХСН II–III ФК с фракцией выброса менее 45% в дополнение к стандартной базисной терапии назначали мельдоний по 1000 мг 1 раз в сутки перорально в течение 4 нед, что обеспечило более выраженное увеличение фракции выброса, уменьшение значений конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ, повысило толерантность к физической нагрузке [19].

Нарушения ритма

При оценке добавления мельдония к стандартной антиангинальной и антиаритмической терапии у 147 пациентов со стабильной ИБС и желудочковой экстрасистол (II–IV градации по Lown) было показано, что его использование улучшает клиническое состояние и показатели качества жизни, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, положительно влияет на уровень липопротеинов низкой плотности [20].

Перебегающая хромота

В исследовании MI&CI (Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication) с участием 62 пациентов с болезнью периферических артерий мельдоний в дозе 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной терапией в течение 24 нед достоверно увеличивал дистанцию до возникновения симптомов перебегающей хромоты.

Цереброваскулярные заболевания

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании II фазы у 227 пациентов были изучены эффективность и безопасность введения парентерально 500 мг/сут мельдония или периферического вазодилататора цинепазид при остром ишемическом инсульте [21]. Через 3 мес достоверной разницы между группами по первичной конечной точке (показатели шкалы Рэнкина) выявлено не было, равно как и по показателям шкалы

NIHSS или BI (вторичная конечная точка). Авторы сделали вывод о том, что мельдоний при остром инсульте по клинической эффективности и безопасности не уступает универсальному периферическому вазодилататору цинепазиду и обладает не только цитопротекторным, но и вазодилатирующим эффектом, обеспечивающим антиишемическое действие препарата.

Эффективность применения мельдония (введение ежедневно внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 нед) при добавлении к стандартной терапии была изучена у 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта [22]. Продemonстрированы более выраженное уменьшение неврологического дефицита по шкале NIHSS, увеличение уровня самообслуживания по модифицированной шкале Рэнкина и уровня двигательной активности по индексу мобильности. Также показана эффективность мельдония в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности [23].

При оценке влияния «прерывистого» (3 мес терапии – 3 мес перерыва) и постоянного (на протяжении 52 нед) приема мельдония в дозе 1000 мг/сут у 180 пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и легкими и умеренными когнитивными нарушениями с использованием тестов Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Шульте, Рейтена, Векслера, проб на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийного счета было показано [24], что оба режима терапии препарата способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени, но при этом непрерывный прием препарата более предпочтителен, что проявляется более выраженным улучшением показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижением времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшением отсроченного запоминания, увеличением среднего балла по тесту Векслера.

Сахарный диабет

В клинических исследованиях у пациентов с ХСН и ИБС на фоне СД 2 выявлены снижение частоты ангинальных приступов, существенное уменьшение потребности пациентов в короткодействующих нитратах, уменьшение проявлений ХСН и улучшение систолической и диастолической функций миокарда при применении мельдония [25, 26]. При этом препарат также оказывает благоприятное влияние на уровень гликированного гемоглобина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [27]. Важно отметить, что эти положительные эффекты сочетаются с антиоксидантным и сахароснижающим действием мельдония у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения и СД [25, 28], улучшением течения диабетической нейропатии (ослабление невропатических болей и парестезии в конечностях) и нефропатии (улучшение гломерулярной фильтрации, снижение уровня креатинина и микроальбуминурии) [29].

Астения

При исследовании 180 пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени и вторичным соматогенным астеническим синдромом (по шкале MFI-20) курсовой прием мельдония (500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес; 2 курса) и непрерывный прием (500 мг однократно утром в течение 12 мес) приводили к снижению соответственно при первом и втором варианте назначения доли больных с симптомами общей астении на 70,5%/60% ($p < 0,05$), физической астении – на 47,7%/39,7% ($p < 0,05$), с пониженной активностью – на 33,3%/79,9%, сниженной мотивацией – на 25%/12,2% и

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца,
мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014

Торговое наименование: МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. Лекарственная форма/состав:

капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; Показания

к применению: в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). Дополнительно (для раствора): Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коверская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МИЛДРОНАТ®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindex, 2020

Реклама



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

психической астенией – на 77,7% ($p < 0,05$) [30]. Схожие результаты были получены другими авторами [31].

Другие области применения мелдония

Положительный эффект от назначения мелдония получен у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции [32], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [33], наличием адаптационных нарушений [34].

Целесообразно отметить, что приведенные данные по доказательной базе применения мелдония были получены при использовании оригинального препарата Милдронат®.

Таким образом, мелдоний в клинических условиях работает как антигипоксант (улучшает утилизацию кислорода и снижает потребность в нем, что повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии), антиоксидант (уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает активность эндогенных антиоксидантов, снижает последствия окислительного стресса), цитопротектор (повышает эффективность метаболизма и уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот), ангиопротектор (стимулирует выработку оксида азота, улучшает функцию эндотелия и микроциркуляцию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и увеличения эластичности мембран эритроцитов), энергопротектор (повышает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивает энергетический потенциал клетки, снижает накопление лактата) на фоне высокой терапевтической безопасности. При этом спектр заболеваний, при которых мелдоний демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, позволяет говорить о том, что наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднормозической, фармакотерапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Boyd CM, Darer J, Boult C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294 (6): 716–24.
- Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8 (1): 221.
- Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сиб. мед. журн.* 2014; 29 (1): 7–12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases are an actual problem of clinical medicine. *Sib. med. zhurn.* 2014; 29 (1): 7–12 (in Russian).]
- Надаль-Гинард К. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. *Новая медицина тысячелетия.* 2012; 6: 22–4. [Nadal-Ginard K. When one interferes with the other – comorbidity in the wickedness of the day. *Novaja medicina tysjacheletija.* 2012; 6: 22–4 (in Russian).]
- Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера.* 2012; 4 (1): 76–85. [Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of multifactorial diseases and personalized medicine. *Biosphera.* 2012; 4 (1): 76–85 (in Russian).]
- Глазко В.И. Структурная организация генома и теория сетей. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии.* 2010; 2: 59–65. [Glazko V.I. Structural organization of the genome and network theory. *Bulletin of the Timiryazev Agricultural Academy.* 2010; 2: 59–65 (in Russian).]
- Isenberg DA, Black C. ABC of rheumatology: Raynaud's phenomenon, scleroderma, and overlap syndromes. *BMJ* 1995; 310 (6982): 795–8.
- Евин И.А. Сложные сети – новый инструмент изучения сложных систем. *Сложные системы.* 2012; 2: 66–74. [Evin I.A. Complex networks – a new tool for the study of complex systems. *Slozhnye sistemy.* 2012; 2: 66–74 (in Russian).]
- Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009; 4 (6): 461–70.
- Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью: клиническое руководство. М.-СПб.: Медицинская книга, 2013. [Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. et al. Theory and practice of treating patients with vascular comorbidity: a clinical guide. Moscow-Saint Petersburg: Medicinskaja kniga, 2013 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (12): 65–71. [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (12): 65–71 (in Russian).]
- Dzerve V. MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (10): 544–51.
- Олимов Н.Х., Элтаназаров М.Д., Собитов Ш. Место метаболической терапии в нарушении экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями недостаточности кровообращения. *Доклады Академии наук Республики Таджикистан.* 2015; 58 (7): 640–6. [Olimov N.Kh., Eltanazarov M.D., Sobitov Sh. The place of metabolic therapy in violation of extracardiac regulation of the heart rhythm in patients with acute myocardial infarction with manifestations of circulatory failure. *Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan.* 2015; 58 (7): 640–6 (in Russian).]
- Михин В.П., Черныatina М.А., Панченко Г.В. и др. Эффективность мелдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. *Кардиология.* 2014; 11: 11–9. [Mikhin V.P., Chernyatina M.A., Panchenko G.V. et al. Efficiency of meldonium as a part of complex therapy of acute coronary syndrome. *Kardiologija.* 2014; 11: 11–9 (in Russian).]
- Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Применение мелдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (4): 30–5. [Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. The use of meldonium in the complex treatment of patients with heart failure in the early post-infarction period. *Therapeutic Archive.* 2014; 86 (4): 30–5 (in Russian).]
- Титова А.В., Цуканова Ю.А. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне тромболитической и терапии цитопротектором милдронат. *Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. Курск: МедТестИнфо, 2016; с. 331–3.* [Titova A.V., Tsukanova Yu.A. The state of intracardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction on the background of thrombolysis and therapy with the cytoprotector Mildronate. *Materials of the X anniversary international scientific and practical conference of young medical scientists. Kursk: MedTestInfo, 2016; p. 331–3 (in Russian).]*
- Нечаева Г.И., Желтикова Е.Н. Эффекты мелдония в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология.* 2015; 55: 8, 35–42. [Nechaeva G.I., Zheltikova E.N. The effects of meldonium in the early post-infarction period. *Kardiologija.* 2015; 55: 8, 35–42 (in Russian).]
- Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Кардиопротективные возможности препарата мелдоний при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда. *Кардиология.* 2014; 7: 60–5. [Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S. et al. Cardioprotective possibilities of the drug meldonium in secondary prophylaxis after percutaneous coronary interventions in patients with documented myocardial ischemia. *Kardiologija.* 2014; 7: 60–5 (in Russian).]
- Недошивин А.О., Кутузова А.Е., Перепеч Н.Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина.* 1999; 77 (3): 41. [Nedoshivin A.O., Kutuzova A.E., Perepetch N.B. The use of Mildronate in the treatment of chronic heart failure. *Klinicheskaja medicina.* 1999; 77 (3): 41 (in Russian).]
- Григорян С.В., Азарепетян Л.Г., Степанян А.А. Опыт применения мелдония у больных с желудочковой экстрасистолой ишемического генеза. *Кардиология.* 2019; 59 (7): 27–31. [Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Stepanyan A.A. Experience in the use of meldonium in patients with ventricular extrasystole of ischemic origin. *Kardiologija.* 2019; 59 (7): 27–31 (in Russian).]
- Zhu Y, Zhang G, Zhao J et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (10): 755–60.
- Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. и др. Эффективность применения мелдония в остром периоде ишемического инсульта. *Альманах клинической медицины.* 2015; 39: 75–80. [Kotov S.V., Isakova E.V., Volchenkova T.V. et al. Effectiveness of the use of meldonium in the acute period of ischemic stroke. *Al'manah klinicheskoi mediciny.* 2015; 39: 75–80 (in Russian).]
- Шишкова В., Зотова Л., Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач.* 2018; 29 (6): 39–44. [Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of increasing the effectiveness of early comprehensive rehabilitation in patients with post-stroke aphasia. *Vrach.* 2018; 29 (6): 39–44 (in Russian).]
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2012; 11 (5): 33–8.

- [Nedogoda S.V., Statsenko M.Ye., Turkina S.V. et al. Effect of mildronate therapy on cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. *Kardiolog. terapija i profilaktika*. 2012; 11 (5): 33–8 (in Russian).]
25. Горюцкий В.Н., Тепляков А.Т., Лукинов А.В. и др. Эффективность применения селективного β 1-блокатора небиволола и цитопротектора милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. мед. журн.* 2009; 24 (4–2): 55–61.
[Goryutsky V.N., Teplyakov A.T., Lukinov A.V. et al. The effectiveness of the use of selective β 1-blocker nebivolol and cytoprotector mildronate in the treatment of patients with coronary heart disease, weighed down by type 2 diabetes mellitus. *Sib. med. zhurn.* 2009; 24 (4–2): 55–61 (in Russian).]
 26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 3 (77): 69–75.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. Possibilities of using mildronate in patients with chronic heart failure with type 2 diabetes and autonomous cardiac neuropathy. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 3 (77): 69–75 (in Russian).]
 27. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 2 (82): 45–51.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effect of mildronate in the combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate, lipid metabolism and oxidative stress indicators. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 2 (82): 45–51 (in Russian).]
 28. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66 (3): 32–5.
[Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Kim E.K. Antioxidant activity of mildronate and L-carnitine in the treatment of patients with cerebrovascular disease. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologija*. 2003; 66 (3): 32–5 (in Russian).]
 29. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н. Место р-fox-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2 (88): 102–10.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Tolstov S.N. Place of p-fox free fatty acid inhibitors in combination therapy of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2011; 2 (88): 102–10 (in Russian).]
 30. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1).
[Statsenko M.Ye., Nedogoda S.V., Turkina S.V. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: possibilities for correcting asthenia with meldonium. *Racion. farmakoterapija v kardiologii*. 2013; 9 (1) (in Russian).]
 31. Шавловская О.А. Терапия астении и связанных с ней состояний. *Мед. совет.* 2015; 17: 55–61.
[Shavlovskaya O.A. Therapy of asthenia and associated impairments. *Med. sovet.* 2015; 17: 55–61 (in Russian).]
 32. Усова Н.Н., Галиновская Н.В., Латышева В.Я. Коррекция синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков с использованием препарата Милдронат (mildronate). *Рецепт.* 2007; 2 (52): 91–4.
[Usova N.N., Galinovskaya N.V., Latysheva V.Ya. Correction of vegetative-vascular dystonia in children and adolescents by use of preparation Mildronate. *Retsept.* 2007; 2 (52): 91–4 (in Russian).]
 33. Циркин В.И., Нуреев И.Т., Злоказова М.В., Трухина С.И. Влияние милдроната на состояние центральной нервной системы у студентов с признаками синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью. *Вестн. Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2010; 6: 105–12.
[Tsirkin V.I., Nureev I.T., Zlokazova M.V., Trukhina S.I. The influence of Mildronate on the condition of central nervous system of students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) syndrome. *Vestn. Nizhegorodskogo Universiteta imeni N.I. Lobachevskogo*. 2010; 6: 105–12 (in Russian).]
 34. Логунова Л.В. Новые аспекты в использовании милдроната для профилактики и коррекции нарушений адаптационных процессов. *Вестн. РУДН*. 2010; 2: 17–24.
[Logunova L.V. New views of Mildronate use for the prevention and correction of impairment of adaptive processes. *Vestnik RUDN*. 2010; 2: 17–24 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ, засл. врач РФ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Sergei V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели

В.Н. Ларина[✉], В.Г. Ларин

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

[✉]larinav@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Среди важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы рассматривают высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, однако сохраняется неоднозначная позиция относительно ассоциации гиперурикемии с рядом кардиометаболических состояний и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Цель. Представить современные данные относительно причин гиперурикемии, ее ассоциации с ХСН и влияния на прогноз пациентов с данным синдромом.

Материалы и методы. Проанализированы отечественные и зарубежные рецензируемые литературные источники за последние 15 лет.

Результаты. Многие исследователи свидетельствуют о связи гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако исследования с менделевской рандомизацией не показали убедительных доказательств этой связи. Изменения, происходящие в организме человека с момента выявления факторов риска до развития клинических симптомов заболеваний, могут быть как причиной гиперурикемии, так и ее последствием. Существующие данные свидетельствуют о развитии гемодинамических и метаболических изменений на фоне активации нейрогуморальных систем, что может лежать в основе тесной ассоциации гиперурикемии и сердечной недостаточности, в том числе и неблагоприятного течения последней.

Заключение. Гиперурикемия является компонентом сложных патофизиологических, гемодинамических и воспалительных процессов, в связи с чем важен контроль мочевой кислоты у всех пациентов с ХСН с целью своевременного выявления декомпенсации или прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: фактор риска, мочевая кислота, гиперурикемия, сердечная недостаточность, прогноз.

Для цитирования: Ларина В.Н., Ларин В.Г. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 62–66. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200158

Review

Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels

Vera N. Larina[✉], Vladimir G. Larin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]larinav@mail.ru

Abstract

Background. Hyperuricemia has been considered as the risk factors for cardiovascular diseases in recent years. However, an ambiguous position remains regarding the association of hyperuricemia with a number of cardiometabolic conditions and chronic heart failure (CHF).

Aim. To present data on the causes of hyperuricemia, its association with heart failure and the impact on the prognosis of patients with this syndrome.

Materials and methods. The search for publications in search systems over the past 15 years was done. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Results. Many researchers have shown that hyperuricemia is associated with cardiovascular diseases, but studies with Mendelian randomization have not shown conclusive evidence of this association. Changes in the human body from the initiation of risk factors to the clinical symptoms can be both the cause of hyperuricemia and its consequence. Existing data indicate the development of hemodynamic and metabolic changes on the background of activation of neuro-humoral systems, which may underlie the close association of hyperuricemia and heart failure, including the worse prognosis.

Conclusion. Hyperuricemia is a component of complex pathophysiological, hemodynamic and inflammatory processes, which is why uric acid control in all patients with heart failure is important in order to detect decompensation or disease progression in a timely manner.

Key words: risk factor, uric acid, hyperuricemia, heart failure, prognosis.

For citation: Larina V.N., Larin V.G. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 62–66. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200158

В развитии и распространенности хронических заболеваний немаловажная роль отводится особенностям образа жизни и факторам риска (ФР), выявление и модификация которых могут снизить уровень заболеваемости, связанных с ней госпитализаций и смертность. Крайне актуальным в связи с этим является выделение групп риска больных с хроническими заболеваниями, в том числе и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), требующих повышенного внимания и разработки оптимальной тактики диагностики и лечения.

Среди важнейших независимых ФР многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как старший возраст, семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, ожирение, дислипидемия, курение, рассматривают и повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. В частности, определение уровня МК в сыворотке крови входит в рутинное обследование пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ХСН [1–4].

На протяжении многих лет известна связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистым риском, а наблюдательные исследования подтверждают более высокую концентрацию МК в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ и ХСН, чем в группе здоровых лиц [5]. К тому же за последние два десятилетия участились случаи возникновения заболеваний, связанных с гиперурикемией.

Определение понятия «бессимптомная гиперурикемия» окончательно не уточнено на сегодняшний день, поскольку не существует единого мнения относительно точки насыщения моновалентных уратов в сыворотке крови. Обычно гиперурикемия определяется при уровне МК в сыворотке (или плазме) крови более 360 мкмоль/л (более 6 мг/дл), при котором возможна ее кристаллизация в физиологических условиях, независимо от пола [6].

Бессимптомная (изолированная) гиперурикемия представляет собой состояние, сопровождающееся повышением концентрации сывороточной МК, когда отсутствуют кли-

нические симптомы организации кристаллов в каком-либо органе (без признаков подагры).

Гиперурикемия развивается в результате повышения синтеза МК, нарушения экскреции ее почками или в результате сочетания этих двух процессов.

Биохимические аспекты и метаболизм МК

МК – продукт метаболизма пуриновых нуклеотидов у человека, которые являются основными компонентами клеточных энергетических запасов (аденозинтрифосфат) и составляющими дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК); рис. 1.

Синтез пуринов происходит во многих клетках организма, за исключением эритроцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и некоторых клеток мозга, при этом потребность в пуринах осуществляется за счет их образования в печеночных клетках.

МК является слабой органической кислотой, выше 98% которой путем ионизации переходит в мононатриевый урат, в виде которого она существует и распределяется в экстрацеллюлярной жидкости. Переход гипоксантина в ксантин, а трансформация последнего – в МК катализируется ферментом ксантиноксидаза (КСО), представляющим собой молибденсодержащий флавоноид, и именно активностью КСО определяется интенсивность синтеза МК в физиологических условиях.

Пуриновые нуклеотиды распадаются во всех органах, но МК синтезируется главным образом в клетках печени, с последующим поступлением в кровоток, где менее 4% ее количества связывается с белком.

МК выделяется из организма преимущественно почками и меньшая часть (около четверти) – через кишечник, в котором бактерии метаболизируют ее оставшийся объем. Около 95% МК выделяется в мочу за счет фильтрации в клубочках почек. В последующем в проксимальных отделах канальцев почек МК реабсорбируется под влиянием переносчика уратов (urate-anion transporter – URAT-1), относящегося к семейству переносчиков органических анионов (organic anion transporters – OATs). В дальнейшем МК вновь секретируется в дистальных канальцах почек в мочу, и около 80% от ее количества финально реабсорбируется в кровь, а остаток – экскретируется с мочой.

Ангиотензин II увеличивает реабсорбцию МК в канальцах нефрона и уменьшает ее экскрецию почками. Норадреналин снижает урикозурию, возможно, за счет гемодинамических изменений в почках, имеющих место при ХСН. Снижение скорости клубочковой фильтрации, как результат систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), приводит к уменьшению экскреции МК почками и рассматривается в качестве одной из причин гиперурикемии при неблагоприятном течении ХСН.

Причины повышения уровня МК в организме человека

Диуретики, в том числе петлевые, тиазидные и калийсберегающие (антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон и эплеренон), увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона в дозах, способствующих натрийурезу, и, как следствие, это приводит к повышению концентрации МК в сыворотке крови [7].

Между разными классами представителей диуретиков существует небольшая разница по способности задерживать ураты в организме человека. Более выраженное повышение концентрации МК отмечено при приеме петлевых по сравнению с тиазидными диуретиками, а прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов не вызывает существенного повышения уратов, в отличие от тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Повышение уровня МК носит дозозависимый характер и начинается при приеме низких доз диуретиков (12,5 мг гид-

Рис. 1. Биохимические аспекты и гомеостаз МК [2].



рохлоротиозида и хлорталидона в день), особенно у пациентов с сопутствующим ожирением, метаболическим синдромом и употребляющих алкоголь.

Действие тиазидных диуретиков на пуриновый обмен объясняется их влиянием на увеличение реабсорбции и уменьшение секреции МК канальцами почек. Злоупотребление алкоголем стимулирует синтез пуринов и снижает экскрецию почками МК за счет свинца, который находится в крепких спиртных напитках [8].

В связи с этим принципиально важным являются выявление и контроль ФР ССЗ, особенно при наличии гиперурикемии и постоянном приеме диуретиков, у пациентов с ХСН. Концентрация МК в сыворотке крови при приеме диуретиков подвержена колебаниям, в связи с чем важен контроль МК у всех пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от пола, возраста, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии и других факторов.

При АГ, ИБС, хронической болезни почек (ХБП), инсулинорезистентности, у лиц пожилого возраста, при наличии ожирения, нарушения функции щитовидной железы и злоупотреблении алкоголем гиперурикемия обусловлена снижением урикозурической функции почек. Ускоренный синтез МК наблюдается у лиц с врожденными ферментопатиями и пороками сердца, псориазом, онкологическими заболеваниями, ожирением, синдромом Дауна, эритроцитозом, при лучевой болезни, чрезмерном употреблении богатой пуринами или фруктозой пищи и ряде заболеваний печени [9, 10].

Лекарственные препараты, прием которых влияет на изменение уровня МК в сыворотке крови, представлены в таблице.

Не изменяют концентрацию МК в сыворотке крови клопидогрел, α-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, амлодипин, симvastатин [11], что необходимо принимать во внимание при выборе конкретного лекарственного препарата при лечении пациентов с ХСН.

Ассоциация гиперурикемии и сердечной недостаточности

Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях, указывают на связь гиперурикемии с рядом заболеваний, однако исследования с менделевской рандомизацией, в которых сравнивались фенотипы пациентов в зависимости от генетических факторов восприимчивости к гиперурикемии, не показали убедительных доказательств тесной связи гиперурикемии с ССЗ и метаболическими заболеваниями, а также с заболеваниями почек [12, 13].

Лекарственные препараты, влияющие на изменение уровня сывороточной МК	
Повышают уровень МК	Уменьшают уровень МК
Диуретики (петлевые, тиазидные, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон)	Аскорбиновая кислота
Салицилаты (<1 г/сут)	Кальцитонин
Никотиновая кислота	Верапамил
Циклоспорин	Эстрогены
Такролимус	Аторвастатин
Леводопа	Фенофибраты
Этиловый спирт	Глюкокортикостероиды
Пиразинамид	Салицилаты (≥3 г/сут)
Витамин В ₁₂	Глитазоны
β-Адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, тимолол)	Лозартан
Тикагрелор	Бигуаниды
	Ингибиторы SGLT2
Примечание. SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.	

С другой стороны, в пользу связи гиперурикемии со многими заболеваниями свидетельствует независимая U-образная ассоциация гиперурикемии со смертностью, которая существует как у женщин, так и у мужчин, даже после поправки на ряд показателей, включая и почечную недостаточность [14].

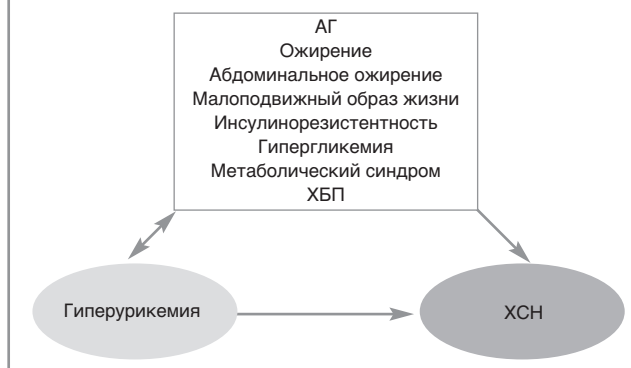
Изменения, происходящие в организме человека с момента выявления ФР до развития клинически выраженных симптомов заболеваний, могут быть как причиной гиперурикемии, так и ее последствием (рис. 2) [15].

Гипоксия тканей на фоне патологии сердечно-сосудистой системы, выработка провоспалительных цитокинов повышают активность фермента КСО, что способствует развитию гиперурикемии. КСО активирует выработку свободных радикалов, усугубляющих микрососудистую эндотелиальную дисфункцию, нарушающих структуру мембраны клеток и провоцирующих высвобождение провоспалительных цитокинов. Цитокины оказывают влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, приводя к апоптозу или/и развитию фиброза тканей с дальнейшим ремоделированием сердца. В случае наличия инсулинорезистентности усиливается апоптоз клеток и происходит накопление пуринов, что также приводит к развитию гиперурикемии [16–18].

При ХСН гиперурикемия является в том числе и последствием нарушенной функции почек, имеющей место у большинства пациентов, особенно старшего возраста. Наиболее уязвимой рассматривается группа пациентов с ХСН и низкой скоростью клубочковой фильтрации, когда параллельно с традиционными начинают действовать нетрадиционные факторы сердечно-сосудистого риска (гипергликемия, анемия, гиперурикемия, оксидативный стресс, нейрогуморальная активация, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др.).

В то же время гиперурикемия способствует развитию и прогрессированию ХБП наряду со старшим возрастом, центральным ожирением, АГ, сахарным диабетом и анемией [19]. Перенасыщение уратами почечного тубулоинтерстиция ведет к усиленной миграции и активации макрофагов, факторов фиброгенеза, активации экспрессии медиаторов воспаления и вазоконстрикции (ангиотензин II, эндотелин-1), в итоге – к нарастающему тубулоинтерстициальному фиброзу, проявляющемуся снижением концентрации и, в дальнейшем, фильтрационной функции почек. Избыточное количество МК изменяет функцию эндотелиоцитов почечного клубочка, приводит к афферентной артериолопатии и внутривенной гипертензии (рис. 3).

Рис. 2. Взаимосвязь гиперурикемии и ФР развития ряда ССЗ.



При соблюдении гипонатриевой диеты, лечении диуретиками, которые получают большинство пациентов с ХСН, происходит изолированное увеличение концентрации сывороточной МК. Нарушение функции почек и наличие выраженного натрийуреза увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона, что рассматривается как один из механизмов гиперурикемии при прогрессировании ХСН [20, 21].

Гиперурикемия как ФР развития сердечной недостаточности и неблагоприятного прогноза

Ряд исследователей не признают существования независимой связи между высоким уровнем сывороточной МК и риском развития осложнений ССЗ, придавая значение существующим у пациентов традиционным ФР, включая АГ, малоподвижный образ жизни, избыточную массу тела, сахарный диабет и др. В последнее время опубликовано множество данных, свидетельствующих о независимости ассоциации гиперурикемии с развитием сердечно-сосудистых осложнений как в популяции в целом, так и у пациентов с ССЗ, включая ХСН.

Крупное обсервационное исследование с участием 4912 жителей Фраммингема (средний возраст 36 лет, отсутствие ХБП, медиана наблюдения 29 лет) показало, что повышение уровня МК в сыровотке крови более чем 6 мг/дл является независимым ФР развития ХСН [22]. Данная связь была подтверждена и у пациентов, не принимавших диуретики и гипотензивные лекарственные препараты.

Проспективное когортное исследование AMORIS с участием 417 734 пациентов в возрасте от 30 до 85 лет без ССЗ в анамнезе, которое длилось 11,8 года, также подтвердило связь между гиперурикемией и риском развития ХСН [23].

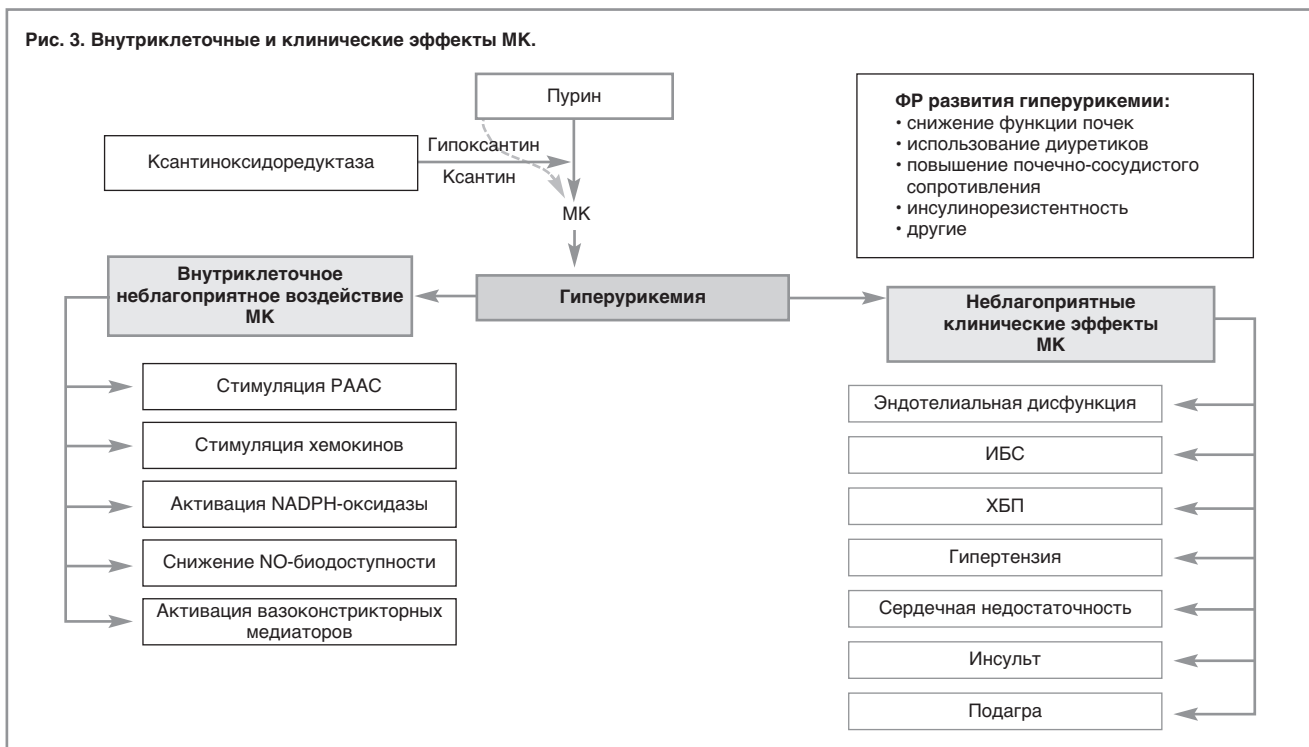
Фраммингемское исследование (the Framingham Offspring Cohort) с периодом наблюдения за пациентами 24 года также свидетельствует о том, что гиперурикемия является предиктором систолической дисфункции миокарда ЛЖ [24].

Систематический обзор и метаанализ 5 клинических исследований с участием более 400 тыс. пациентов в возрасте от 36 до 73 лет также свидетельствуют о тесной связи гиперурикемии с риском развития ХСН (отношение шансов – ОШ 1,7) и его увеличением на 19% при повышении уровня МК минимум на 1 мг/дл (ОШ 1,2) [25].

В последние годы появляются исследования с многочисленными данными о тесной связи колебаний значений некоторых лабораторных и клинических показателей (глюкоза, артериальное давление, масса тела и др.) с неблагоприятным прогнозом [26, 27], объяснением которым может быть развитие гемодинамических или метаболических изменений за счет активации нейрогуморальных систем, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и симпатическую нервную систему.

Результаты исследования С. Grossman и соавт. свидетельствуют о вкладе вариабельности концентрации МК в развитие ИБС, ее осложнений и общей смертности [28]. Муль-

Рис. 3. Внутриклеточные и клинические эффекты МК.



тифакторный анализ 18-летнего наблюдения за 10 059 пациентами мужского пола в возрасте 40–65 лет впервые показал, что вариабельность уровня МК тесно связана с летальностью, обусловленной ИБС (ОШ 1,3, $p < 0,001$), и общей смертностью (ОШ 1,3, $p < 0,001$) после поправки на возраст, исходный уровень МК, сахарный диабет и ИБС. Возможно, что данная связь также обусловлена повышенной активностью нейrogормонов, изменением воспалительного ответа и оксидативным стрессом, имеющими место при ХСН, что дает возможность учитывать факт вариабельности гиперурикемии при стратификации риска у пациентов с ХСН.

Количество исследований, оценивающих связь гиперурикемии с особенностями течения ХСН и ее прогнозом, в настоящее время ограничено небольшой выборкой пациентов, недостаточным для получения достоверных данных периодом наблюдения и пробелами в унифицировании конечных событий. Также неоднозначен ответ на вопрос, как предопределяется связь гиперурикемии и неблагоприятного исхода при ХСН: прямым эффектом концентрации самой МК или высокой активностью КСО?

Поскольку МК в основном выводится почками, гиперурикемия у пациентов с ХСН без ХБП может быть обусловлена повышенным синтезом МК и рассматриваться в качестве маркера активности КСО. С другой стороны, гиперурикемия при ХБП, как правило, развивается за счет снижения экскреции МК почками, а не благодаря высокой активности КСО.

Ретроспективный анализ исследования BEST с участием 2645 пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса ЛЖ [29] показал, что ХБП встречается у 32% пациентов. В группе без ХБП общая летальность при наличии гиперурикемии составила 30%, без гиперурикемии – 23% (ОШ 1,4; $p = 0,011$). Среди больных с ХБП общая смертность достигла 41% при наличии гиперурикемии и 40% – при ее отсутствии (ОШ 0,96; $p = 0,792$). Аналогичные результаты были получены при анализе сердечно-сосудистой смертности. В данном исследовании показано, что гиперурикемия довольно часто встречается у больных с ХСН и низкой фракцией выброса ЛЖ (54%) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов без патологии почек, несмотря на более высокую сывороточную концентрацию МК у пациентов, имеющих ХБП. Пациенты без ХБП имеют нормальный почечный клиренс МК, в связи с чем гиперурикемия у них обуслов-

лена повышенной продукцией КСО и является маркером ее активности. У пациентов с ХБП гиперурикемия, вероятно, объясняется нарушенным почечным клиренсом и увеличенным синтезом МК. Тесная связь гиперурикемии с неблагоприятным прогнозом позволяет рассматривать гиперурикемию в качестве предиктора последнего в случае, когда она отражает повышенную активность КСО. Повышение сывороточной концентрации МК встречается у 54–71% пациентов с ХСН и сопряжено с неблагоприятным гемодинамическим профилем и декомпенсацией ХСН наряду с высоким функциональным классом ХСН, низкой фракцией выброса ЛЖ и ХБП [30, 31].

Ассоциация высокой концентрации МК и неблагоприятного прогноза при ХСН подтверждена в крупнейшем метаанализе проспективных и ретроспективных исследований, в которых приняли участие около 41 тыс. пациентов с ХСН и около 10 тыс. пациентов – с острой сердечной недостаточностью. Было показано повышение риска общей летальности (ОШ 1,04) и летальности от декомпенсации ХСН (ОШ 1,13) уже при повышении уровня МК на 1 мг/дл [25]. Исследование L. Manzano и соавт. также подтвердило тесную связь высокого уровня МК с общей летальностью пациентов в возрасте 70 лет и старше с ХСН [32].

До настоящего времени не существует определенного ответа на два вопроса: при каких условиях рассматривать факт наличия гиперурикемии при ХСН и какой уровень сывороточной МК ассоциируется с неблагоприятным прогнозом пациентов с ХСН?

Многими исследователями предложено использовать разные значения МК в качестве маркера неблагоприятного течения ХСН. H. Alcaïno и соавт. [33] с этой целью предложили значение $\text{МК} \geq 435$ мкмоль/л, особенно на ранних этапах ХСН, когда концентрация МК является индикатором высокой продукции и активации КСО. Согласно S. Anker и соавт. [34] уровень $\text{МК} \geq 565$ мкмоль/л имеет высокую чувствительность в отношении предсказания неблагоприятного исхода пациентов с ХСН. Ранее полученные нами данные свидетельствуют о значении $\text{МК} \geq 490$ мкмоль/л, которое возможно рассматривать в качестве предиктора летальности пациентов с ХСН в возрасте 60 лет и старше, наблюдающихся на догоспитальном этапе [35]. Изложенные результаты исследований свидетельствуют о важности не только самого факта наличия гиперурикемии, но и ее сывороточного значения, которое

возможно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН, однако эти данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

Заключение

Гиперурикемия представляет собой значимый патологический фактор, ассоциируемый со многими хроническими заболеваниями с высокой медико-социальной значимостью. Представленные данные отечественной и зарубежной литературы, а также собственный клинический опыт позволяют рассматривать бессимптомную гиперурикемию как неотъемлемую составляющую патофизиологических процессов сердечно-сосудистого континуума (оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, нейрогуморальной активации, воспаления, апоптоза, внутрисердечной гипертензии и АГ), ФР и маркер неблагоприятного течения ХСН. Поскольку подтвержден факт увеличения сывороточной концентрации МК у пациентов с ХСН, то необходим постоянный контроль этого биохимического показателя с достижением целевого уровня с учетом особенностей образа жизни, сопутствующих заболеваний и тяжести клинического состояния пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686 [Chazova I.E., Zernakova Yu.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686 (in Russian).]
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Год утверждения 2020. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> [Arterial'naia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. God utverzhdeniia 2020. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> (in Russian).]
- Ventura HO, Stewart MH, Lavie CJ. New guidelines, increasing hypertension numbers, resistance and resistance to change. Mayo Clin Proc 2019; 94: 745–7.
- Мареев В.Ю., Фокин И.В., Агеев Ф.Т. 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 [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RNMOt. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskai (KhSN) i ostrai dekompensirovannai (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian).]
- Li Q, Li X, Wang J et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open 2019; 9: e026677. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026677
- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. Curr Opin Rheumatol 2014; 26 (2): 186–91. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000028
- Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? Joint Bone Spine 2019; 86 (4): 437–43.
- Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. Rheumatology 2017; 56 (5): 679–88. DOI: 10.1093/rheumatology/kew293
- Zoccali C, Maio R, Mallamaci F et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1466–71.
- See L, Kuo C, Chuang F et al. Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. J Rheumatol 2009; 36 (8): 1691–8.
- Williams B, Mancia G, Spiering W 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Kei A, Koutsouka F, Makri A et al. Uric acid and cardiovascular risk: What genes can say. Int J Clin Pract 2018; 72: e13048.
- Keenan T, Zhao W, Rasheed A et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 407–16.
- Cho S, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-shaped association between serum uric acid level and risk of mortality: a cohort study. Arthritis Rheumatol 2018; 70: 1122–32.
- White J, Sofat R, Hemani G et al. UCLEB (University College London-London School of Hygiene & Tropical Medicine-Edinburgh-Bristol Consortium). Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4 (4): 327–36. DOI: 10.1016/S22138587(15)00386-1
- Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? Heart Fail Rev 2013; 18 (2): 177–86. DOI: 10.1007/s10741-012-9322-2
- Doehner W, Springer J, Anker S. Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts. Letter to the Editor. Eur J Heart Fail 2008; 10: 1269–70.
- Zhang S, Cheng J, Huandfu N et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. Clin Pharm Des 2019; 25 (6): 700–9. DOI: 10.2174/1381612825666190408122557
- Sun M, Vazquez A, Reynolds R et al. Untangling the complex relationships between incident gout risk, serum urate, and its comorbidities. Arthritis Res Ther 2018; 20: 90.
- Ochiai M, Baretti A, Oliveira M et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7: 468–74.
- Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Донсков А.С. Высокая концентрация сывороточной мочевой кислоты: клиническое и прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2016; 5: 68–75. [Larina V.N., Bart B.Ia., Larin V.G., Donskov A.S. Vysokaia kontsentratsiia syvorotochnoi mochevoi kisloty: klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Kardiologiya. 2016; 5: 68–75 (in Russian).]
- Krishnan E, Hari A, Dabbous O et al. Hyperuricemia and incident heart failure. Circ Heart Fail 2009; 2 (6): 556–62.
- Holme I, Aastveit A, Hammar N et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk Study (AMORIS). J Intern Med 2009; 266 (6): 558–70.
- Krishnan E, Hari A, Dabbous O et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. Congest Heart Fail 2012; 18 (3): 138–43.
- Huang H, Huang B, Li Y et al. Uric Acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2014; 16 (1): 15–24.
- Cavarretta E, Frati G, Sciarretta S. Visit-to-Visit Systolic Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes: New Data From a Real-World Korean Population. Am J Hypertens 2017; 30: 550–3. DOI: 10.1093/ajh/hpx055
- Bangalore S, Fayyad R, Laskey R et al. Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease. N Engl J Med 2017; 376: 1332–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1606148
- Grossman C, Grossman E, Goldbourt U. Uric acid variability at midlife as an independent predictor of coronary heart disease and all-cause mortality. PLoS One 2019; 14 (8): e0220532. DOI: 10.1371/journal.pone.0220532
- Filippatos G, Ahmed M, Gladden J et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. Eur Heart J 2011; 32: 712–20.
- Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail 2010; 3 (1): 73–81.
- Ларина В.Н., Барт Б.Я., Вартанян Е.А. Факторы, влияющие на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1): 15–24. [Larina V.N., Bart B.Ia., Vartanian E.A. Faktory, vliiaushchie na dekompensatsiiu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u lits pozhilogo vozrasta. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 9 (1): 15–24 (in Russian).]
- Manzano L, Babalis D, Roughton M et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2011; 13: 528–36.
- Alcaino H, Greig D, Chiong M et al. Serum acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2008; 10: 646–51.
- Anker S, Doehner N, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991–7.
- Ларина В.Н., Барт Б.Я., Бродский М.С. Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011; 5 (67): 277–81. [Larina V.N., Bart B.Ia., Brodskii M.S. Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie giperurikemii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh pozhilogo vozrasta. Zhurnal Serdechnaia Nedostatochnost'. 2011; 5 (67): 277–81 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Ларин Владимир Геннадьевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7152-0896

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Vladimir G. Larin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-7152-0896

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Возможности современной комбинированной фармакотерапии с использованием фозиноприла у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях амбулаторной практики

Ю.В. Лунева, С.В. Поветкин, А.А. Корнилов

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия
 ✉ mocva@rambler.ru

Аннотация

Цель. Провести комплексную сравнительную оценку эффективности типичной амбулаторной практики и активной комбинированной фармакотерапии пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Данные, полученные у 100 пациентов в возрасте 45–65 лет, которые имеют сочетанную сердечно-сосудистую патологию: артериальную гипертензию 2–3-й степени, стабильную стенокардию напряжения (I–III функциональный класс), хроническую сердечную недостаточность (I–III функциональный класс). Наблюдение проводили в течение 32 нед в 2 этапа: в начале I (наблюдательного) этапа (1-я контрольная точка) осуществляли первичный прием пациента и определяли исходную фармакотерапию в условиях типичной амбулаторной практики; через 8 нед от начала наблюдения за пациентами (2-я контрольная точка) проводили контроль эффективности и безопасности фармакотерапии, назначенной в условиях типичной амбулаторной практики, и осуществляли перевод на вмешательство с помощью изучаемой схемы (II, малоинтервенционный, этап). По завершении 24-й недели вмешательства с использованием изучаемой схемы, включающей фозиноприл (3-я контрольная точка), проводили окончательную оценку результатов исследования.

Результаты. В процессе осуществления типичной амбулаторной практики и активного фармакотерапевтического вмешательства у больных выявили статистически значимое улучшение основных изучаемых клинических показателей, при этом комбинированная фармакотерапия переносилась удовлетворительно всеми пациентами. В 27% случаев удалось достигнуть целевых уровней систолического и диастолического артериального давления, поэтому их перевод на стратегию активного фармакотерапевтического вмешательства не требовался. У остальных пациентов во время II этапа исследования выявили статистически значимую положительную динамику по сравнению с типичной амбулаторной практикой: по основным показателям липопротеидного спектра сыворотки крови, данным суточного мониторирования артериального давления и ЭКГ, сонографическим показателям левого желудочка, динамики качества жизни, а также по шкалам тревоги и депрессии.

Заключение. Полученные данные еще раз подтверждают, что современная фармакотерапия, содержащая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в качестве блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, является терапией 1-й линии у пациентов высокого риска с сердечно-сосудистой патологией, и, безусловно, говорят в пользу комбинированной терапии у коморбидных пациентов в сочетании артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сочетанная сердечно-сосудистая патология, амбулаторная практика, фозиноприл, фармакотерапия.

Для цитирования: Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Корнилов А.А. Возможности современной комбинированной фармакотерапии с использованием фозиноприла у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях амбулаторной практики. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 67–72. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200209

Original Article

Possibilities of modern combined pharmacotherapy using fosinopril in patients with a combined cardiovascular pathology under conditions of ambulatory practice

Julia V. Luneva, Sergey V. Povetkin, Arsen A. Kornilov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia
 ✉ mocva@rambler.ru

Abstract

Aim. To conduct a comprehensive comparative assessment of the effectiveness of typical outpatient practice and active combination pharmacotherapy in patients with combined cardiovascular pathology.

Materials and methods. Data obtained from 100 patients aged 45–65 years with concomitant cardiovascular pathology: arterial hypertension of 2–3 grades, stable angina pectoris (I–III functional class), chronic heart failure (I–III functional class). The study was carried out for 32 weeks in 2 stages: at the beginning of the first (observational) stage (1st control point), the patient was initially taken and the initial pharmacotherapy was determined in a typical outpatient practice; 8 weeks after the start of investigation (2nd control point), the efficacy and safety of typical outpatient practice pharmacotherapy were monitored. The intervention was changed using the study scheme (2nd stage, low-interventional). At the end of the 24th week of the intervention, a final evaluation of the results of the study included fosinopril was performed (3rd control point).

Results. In the process of implementing typical outpatient practice and active pharmacotherapeutic intervention in patients, a statistically significant improvement in the main studied clinical indicators was revealed, while combined pharmacotherapy was tolerated satisfactorily by all patients. 27% of patients achieved target levels of blood pressure, so their transfer to the strategy of active pharmacotherapeutic intervention was not required. During the second stage of the study, statistically significant positive dynamics compared to typical outpatient practice were revealed: according to the main indicators of the serum lipoprotein spectrum, daily monitoring of blood pressure and ECG, sonographic parameters of the left ventricle, dynamics of life quality, as well as anxiety and depression scales.

Conclusion. The data obtained once again confirm that modern pharmacotherapy containing ACE inhibitors as a blocker of RAAS is a first-line therapy in high-risk patients with cardiovascular pathology and they certainly speak in favor of combined therapy in comorbid patients in combination with hypertension, CHD and CHF.

Key words: combined cardiovascular pathology, outpatient practice, fosinopril, pharmacotherapy.

For citation: Luneva Ju.V., Povetkin S.V., Kornilov A.A. Possibilities of modern combined pharmacotherapy using fosinopril in patients with a combined cardiovascular pathology under conditions of ambulatory practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 67–72. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200209

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний и фактором риска,

приводящим к инвалидизирующим и фатальным осложнениям. Крупномасштабные эпидемиологические исследования во всех странах убедительно доказывают необходи-

мость в ранней профилактике и лечении данного патологического состояния. В условиях стремительной урбанизации необходимо искать индивидуальные меры профилактики и лечения этой патологии [1]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет. Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается старением населения и, соответственно, увеличением числа малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность АГ будет расти во всем мире и к 2025 г. достигнет почти 1,5 млрд [2]. Во многих исследованиях продемонстрирована прямая зависимость между АГ и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2].

В ряде наблюдательных исследований, метаанализов, специальных анализов подгрупп пациентов с АГ и ИБС крупных рандомизированных контролируемых исследований выявлено существование J-образной связи между достигнутым уровнем артериального давления (АД) и повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у таких больных [3].

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о благоприятном действии антигипертензивной терапии в отношении риска инфаркта миокарда у больных с ИБС. Недавно проведенный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, оценивавших антигипертензивную терапию, показал, что снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт. ст. способствует уменьшению риска ИБС на 17%. Аналогичные результаты, касающиеся снижения риска на фоне более жесткого контроля АД, получены и другими авторами. В связи с этим Международное общество по артериальной гипертензии и Европейское общество кардиологов (ISH/ESC) рекомендуют относить больного, страдающего одновременно АГ и ИБС, к группе очень высокого риска [4].

В связи со сказанным одной из важнейших задач врачей-терапевтов, кардиологов и врачей общей практики является оптимизация фармакотерапии пациентов с сочетанной кардиальной патологией, включающей АГ и ИБС.

Цель – провести комплексную сравнительную оценку эффективности типичной амбулаторной практики и активной комбинированной фармакотерапии пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные, полученные у 100 пациентов в возрасте 45–65 лет, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию: АГ 2–3-й степени, стабильную стенокардию напряжения (I–III функциональный класс – ФК), ХСН (I–III ФК).

Критериями исключения являлись: перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 12 мес, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма сердца, ХСН IV ФК, клапанные пороки сердца, пластика и/или протезирование клапана в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 1-го типа или декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, беременность, наличие серьезного внесердечного заболевания, существенно влияющего на продолжительность жизни (потребность в гемодиализе, онкологические заболевания, наркомания и др.).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Наблюдение проводили в течение 32 нед в 2018–2019 гг. По критерию цели исследование являлось терапевтическим с дополнительной оценкой качества жизни больных, по дизайну – последовательным нерандомизированным исследованием в одной группе. Исследование соответствовало этическим нормам качественной клинической практики. Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных	
Характеристика	Показатель
Возраст, лет	56,5 [52; 62]
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 [26,5; 32,7]
Длительность ИБС, годы	3 [1,5; 6]
Длительность АГ, годы	11,5 [9; 15]
Длительность ХСН, годы	2 [1; 6]
Половой состав исследуемой группы	
Число мужчин, доля, %	54
Число женщин, доля, %	46
Распределение исследуемой группы по степени АГ, %	
2-я степень	8
3-я степень	92
Состав исследуемой группы по ФК стабильной стенокардии, %	
I	26
II	66
III	8
Состав исследуемой группы по ФК ХСН (NYHA), %	
I	34
II	40
III	26

на участие. Обследование больных проводили в 2 этапа: в начале I этапа (1-я контрольная точка) осуществляли первичный прием пациента и определяли исходную фармакотерапию в условиях типичной амбулаторной практики; через 8 нед от начала наблюдения за пациентами (2-я контрольная точка) проводили контроль эффективности и безопасности фармакотерапии. Таким образом, на I этапе (1–2-я контрольные точки) пациенты получали фармакотерапию, назначенную в соответствии с имеющимися нозологиями. Данная фармакотерапия предписана больным врачами амбулаторной практики, при этом активного фармакотерапевтического вмешательства со стороны исследователей не проводили. В связи со сказанным I этап соответствовал типу обсервационного (наблюдательного) исследования. Критериями эффективности фармакотерапии, проводимой на I этапе, являлось достижение целевых уровней АД – САД и диастолического АД (ДАД) в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями [5]. При оценке этих критериев 27 (27,0%) пациентов достигли целевых уровней как по показателям САД, так и ДАД и не нуждались в переводе на II этап исследования, их фармакотерапию продолжали в условиях рутинной клинической практики вне рамок исследования.

Второй этап исследования (в него включены 73 пациента, не достигшие целевых уровней САД и/или ДАД на I этапе исследования) соответствовал малоинтервенционному типу исследований: осуществляли перевод на вмешательство с помощью изучаемой схемы; при необходимости проводились дополнительные визиты к врачу для коррекции фармакотерапии, титрования доз и промежуточной оценки эффективности и безопасности.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, с учетом имеющихся нозологий и показаний к применению пациентам назначали следующие препараты: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) фозиноприл (Моноприл, Bausch Health) в дозировке 20–40 мг/сут, блокатор кальциевых каналов амлодипин – 5–10 мг/сут, карведилол – 12,5–50 мг/сут, гидрохлоротиазид – 12,5–25 мг/сут, спиронолактон – 25 мг/сут, препарат ацетилсалициловой кислоты Тромбо АСС (Bausch Health) – 100 мг/сут, аторвастатин – 20–40 мг/сут.

Выбор дозового режима фармакотерапии фозиноприлом на II этапе исследования строили по следующему алгоритму:

Таблица 2. Сравнительная характеристика динамики ($\Delta\%$) изучаемых клинических показателей у больных в группе вмешательства

Показатели	Динамика между 1 и 2-й контрольными точками	Динамика между 2 и 3-й контрольными точками	<i>p</i>
ЧСС	-6,46 [-2,63; -9,09] ^{##}	-11,11 [-8,57; -13,89] ^{##}	*
САД	-8,96 [-5,56; -11,11] ^{##}	-12,70 [-9,38; -15,63] ^{##}	*
ДАД	-9,76 [0; -10] [#]	-11,11 [-5,56; -18,18] [#]	*
Тест 6-минутной ходьбы	4,31 [6,67; 3,02] [#]	8,26 [14,83; 4,75] ^{##}	*
Шкала оценки клинического состояния	-14,29 [0; -25] [#]	-30,95 [-16,67; -40] ^{##}	*
ФК ХСН	0 [0; -0,25] (н/д)	0 [0; -0,75] (н/д)	н/д

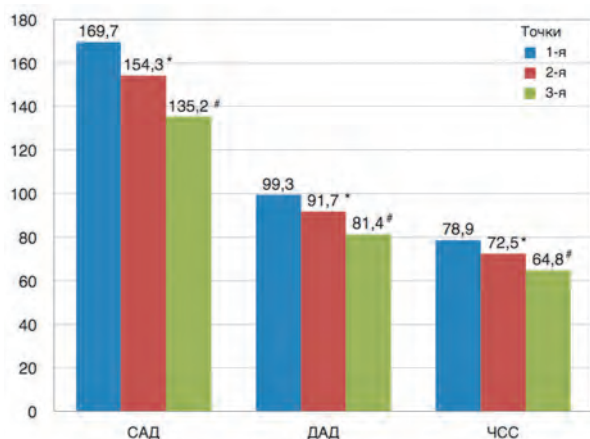
Примечание. Здесь и в табл. 5 – статистическая значимость динамики показателей в процессе смены фармакотерапии между I и II этапами обозначены: * $p<0,001$; н/д – недостоверно. Статистическая значимость динамики показателей на каждом из 2 этапов (между 1 и 2-й контрольными точками и 2 и 3-й контрольными точками соответственно): [#] $p<0,05$, ^{##} $p<0,01$, ^{###} $p<0,001$.

Таблица 3. Динамика основных биохимических показателей у пациентов в группе вмешательства

Показатели	1-я контрольная точка	2-я контрольная точка	3-я контрольная точка	<i>p</i>	
				1–2	2–3
Общий холестерин, ммоль/л	5,88±0,81	5,32±0,82	4,58±0,6	н/д	**
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,55±0,35	1,60±0,47	1,77±0,43	н/д	*
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,53±0,82	3,03±0,84	2,36±0,67	*	**
Креатинин, ммоль/л	89,62±10,1	89,30±9,9	88,40±9,29	н/д	*
Глюкоза, ммоль/л	5,10±0,59	5,13±0,49	5,04±0,38	н/д	*

Примечание. Здесь и в табл. 4 – статистическая значимость различий показателей между контрольными точками обозначена: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Рис. 1. Динамика основных изучаемых клинических показателей у больных в группе вмешательства.



Примечание: здесь и на рис. 2–4 статистическая значимость динамики показателей в процессе смены фармакотерапии между 1 и 2-й точками (I этап исследования) обозначены: * $p<0,05$; между 2 и 3-й точками (II этап исследования): [#] $p<0,05$.

у пациентов, имевших во 2-й контрольной точке АД в диапазоне от 140/90 до 159/99 мм рт. ст., использовали дозу препарата 20 мг/сут. Критерием эффективности фармакотерапии, как и на предшествующем этапе, являлось достижение целевых уровней САД и ДАД; недостижение целевого АД у таких пациентов в течение 1 мес являлось показанием для увеличения дозы до 40 мг/сут. У пациентов, имевших при обследовании во 2-й контрольной точке АД >160/100 мм рт. ст., назначали фозиноприл в дозе 40 мг/сут.

Титрацию дозировок других лекарственных средств проводили по общепринятым алгоритмам под контролем клинического состояния больных, объективных, лабораторных и инструментальных критериев эффективности и безопасности фармакотерапии.

В каждой из контрольных точек проводили следующее обследование: клиническая оценка состояния больных (ча-

стота сердечных сокращений – ЧСС, АД, тест с 6-минутной ходьбой, ФК ХСН, шкала оценки клинического состояния), определение биохимических показателей (общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, креатинина и глюкозы сыворотки крови), ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирование АД (СМАД), суточное ЭКГ-мониторирование, оценку качества жизни (опросник SF-36) и опросник госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [6, 7].

По завершении 24-й недели вмешательства с использованием изучаемой схемы, включающей фозиноприл (3-я контрольная точка), проводили окончательную оценку результатов исследования.

Обследование с помощью СМАД и ЭКГ-мониторирования выполняли в соответствии с действующими рекомендациями по этим методикам [8, 9]. Эхокардиографическое исследование осуществляли по традиционной методике на эхокардиографе Vivid 7 (General Electric, США). Определяли основные показатели: конечно-диастолический и конечно-систолический размер, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки, фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Vereux с последующей оценкой индекса ММЛЖ [10–12].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от типа распределения изучаемых показателей. Результаты (для абсолютных количественных параметров) в зависимости от типа распределения представлены в виде $Me [25–75\text{-й квантиль}]$ или $M \pm SD$; относительные показатели выражены в процентах. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

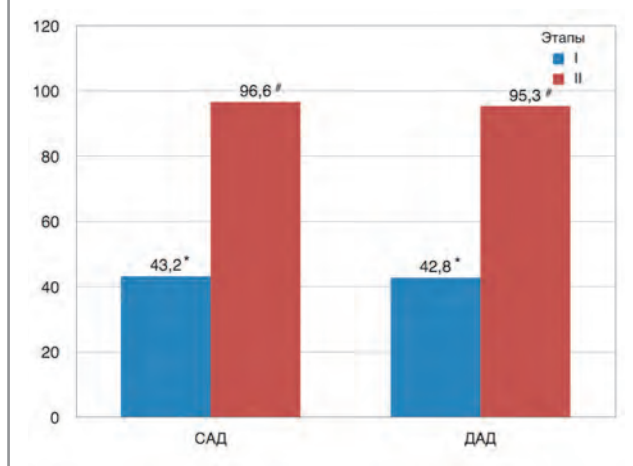
При решении поставленной задачи по оценке динамики основных клинических показателей в процессе осуществления типичной амбулаторной практики выявили отсутствие статистически значимого улучшения основных изучаемых клинических показателей (рис. 1), при этом частота достижения целевых уровней показателей гемодинамики как основных критериев лечения была недостаточной (рис. 2), что

Таблица 4. Изменение основных показателей СМАД у больных в группе вмешательства

Показатели	1-я контрольная точка	2-я контрольная точка	3-я контрольная точка	p	
				1–2	2–3
САД за день, мм рт. ст.	145,30±7,23	143,60±8,44	129,14±7,24	н/д	**
ДАД за день, мм рт. ст.	86,04±8,23	84,14±8,42	78,76±6,52	н/д	**
ЧСС за день, мм рт. ст.	79,30±6,0	77,78±6,68*	68,72±4,42	н/д	**
ИВСАД за день, %	52,80±16,83	52,37±16,81	27,94±9,74	н/д	***
ИВДАД за день, %	50,66±16,9	47,64±16,95*	28,71±9,88	*	***
САД за ночь, мм рт. ст.	142,42±5,91	141,62±7,39	126,08±7,73	н/д	***
ДАД за ночь, мм рт. ст.	83,32±7,58	83,36±7,55	75,48±5,63	н/д	**
ЧСС за ночь, мм рт. ст.	75,30±5,68	73,48±6,08*	65,02±4,00	н/д	**
ИВСАД за ночь, %	48,10±17,61	48,38±18,01	26,92±10,61	н/д	***
ИВДАД за ночь, %	41,73±12,84	42,5±14,11	25,53±9,27	н/д	***

Примечание. ИВСАД – индекс времени САД.

Рис. 2. Частота достижения целевого АД на различных этапах наблюдения у больных в группе вмешательства.



потребовало перевода 73 (73,0%) пациентов на II этап – активного фармакотерапевтического вмешательства. На этом этапе у больных выявили статистически значимое улучшение основных изучаемых клинических показателей (см. рис. 1, 2; табл. 2) и достижение целевых уровней показателей гемодинамики у большинства больных.

Немаловажным является тот факт, что комбинированная фармакотерапия переносилась удовлетворительно всеми пациентами: самостоятельной отмены лекарственных средств, отказов от их приема не было; клинически значимых нежелательных лекарственных реакций также не выявили. В первую очередь это связано с тем, что современные лекарственные препараты даже в монотерапии имеют низкую частоту возникновения побочных эффектов; при этом в ряде случаев она дополнительно снижается при сочетанном их применении в виде рациональных комбинаций, рекомендованных действующими клиническими рекомендациями и инструкциями по медицинскому применению этих лекарственных средств.

Анализ межвизитной динамики основных биохимических показателей на этапах типичной амбулаторной практики и активного фармакотерапевтического вмешательства показал, что в результате 32-недельной терапии как на этапе типичной амбулаторной практики (1–2 контрольные точки), так и на этапе активного фармакотерапевтического вмешательства (2–3 контрольные точки) не выявили нежелательных лекарственных реакций на уровни гликемии и креатининемии; напротив, обнаружили тенденцию к их улучшению, что согласуется с результатами отдельных рандомизированных клинических исследований по изучаемым

Рис. 3. Динамика (Δ%) показателей качества жизни пациентов (опросник SF-36) у больных в группе вмешательства.

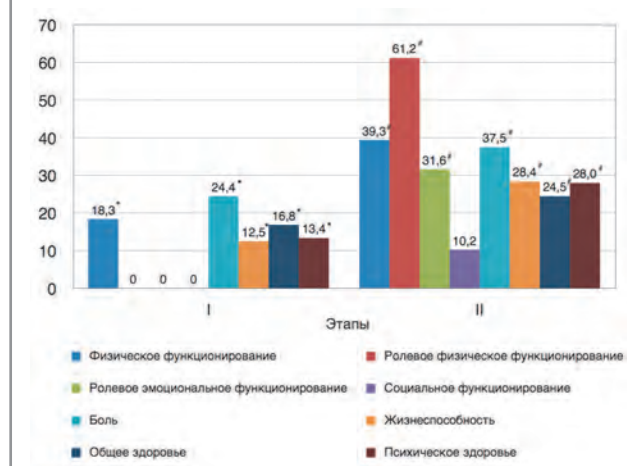
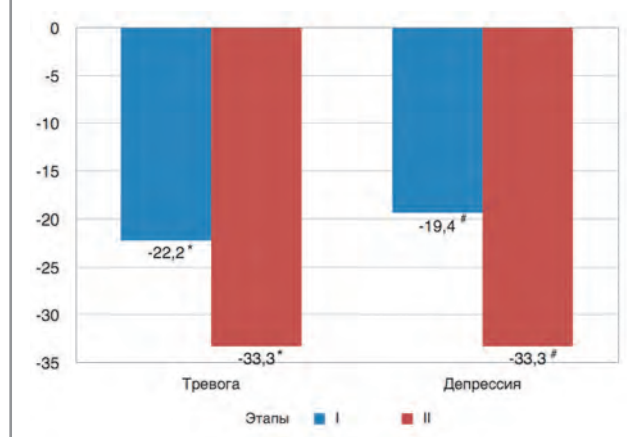


Рис. 4. Динамика (Δ%) показателей тревоги и депрессии у больных в группе вмешательства.



препаратам [13, 14]. По основным показателям липопротеидного спектра сыворотки крови обнаружили статистически значимую положительную динамику во время II этапа исследования (табл. 3).

Далее в соответствии с поставленными задачами проводили оценку межвизитной динамики морфофункциональных показателей сердечно-сосудистой системы.

Динамика показателей СМАД оказалась статистически значимой во 2-м периоде исследования, в интервале между 1 и 2-й контрольными точками значимых изменений иссле-

Таблица 5. Динамика ($\Delta\%$) показателей суточного мониторингирования ЭКГ у обследованных больных			
Показатели	Динамика между 1 и 2-й контрольными точками	Динамика между 2 и 3-й контрольными точками	p
Продолжительность депрессии ST, с	-45,69 [-10,94; -70,59] ^{##}	-100 [-69,15; -120] ^{###}	*
Количество наджелудочковых экстрасистол, ед.	-16,78 [0; -60,62] ^{##}	-53,57 [-27,86; -80,8] ^{###}	*
Количество желудочковых экстрасистол, ед.	-8,14 [0; -39,04] [#]	-64,75 [0; -89,17] ^{###}	*

двух параметров суточного ритма АД не выявлено, за исключением снижения индекса времени ДАД (ИВДАД) за день (табл. 4).

При анализе динамики результатов суточного ЭКГ-мониторирования установлены достоверная редукция числа наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, уменьшение продолжительности депрессии ST, которые имели более значимую ($p < 0,001$) динамику в период активного ведения пациентов в сопоставлении с типичной амбулаторной практикой (табл. 5). При этом отмечено, что в период между 2 и 3-й контрольными точками у 37,0% больных устранены эпизоды ишемической депрессии ST, у 23,0 и 15,0% больных зарегистрировано исчезновение наджелудочковых и желудочковых экстрасистол соответственно. Наиболее вероятным представляется тот факт, что данное влияние обусловлено антиишемическим и антиаритмическим действием комбинированной фармакотерапии (в состав схемы лечения входил карведилол в оптимально подобранной дозировке), благоприятными изменениями внутрисердечной легочной и системной гемодинамики с участием указанного β -адреноблокатора и ИАПФ фозиноприла [15].

При оценке выраженности изменений сонографических параметров ЛЖ в 1 и 2-й периоды наблюдения значимые ($p < 0,05$) различия ($\Delta\%$) выявлены в отношении индекса ММЛЖ: динамика показателя между 1 и 2-й контрольными точками составила $-1,55 \pm 0,47$ ($p > 0,05$), между 2 и 3-й контрольными точками – $-10,32 \pm 0,96$ ($p < 0,05$). Положительное влияние ИАПФ на морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы подтверждено многоцентровыми рандомизированными исследованиями: инструментально доказано, что современные ИАПФ обладают рядом плейотропных эффектов, напрямую не связанных с гипотензивной активностью [11, 12].

Изменение большинства показателей качества жизни обследованных больных было статистически значимым в каждый из проведенных этапов исследования (рис. 3). Наиболее вероятно, это связано с большей приверженностью пациентов лечению в условиях, когда их наблюдение проводится в рамках клинического исследования. В период активного фармакотерапевтического вмешательства за-

фиксирована более существенная ($p < 0,05$) динамика (по сравнению с I этапом) речевого физического функционирования, психического здоровья и жизнеспособности. Данный факт еще раз подчеркивает важность адекватного контроля АД, достижения целевых уровней АД для повышения качества жизни у больных АГ, о чем неоднократно свидетельствовали клинические рекомендации и результаты клинических исследований в реальной практике [1, 4, 6].

Полученные в аналогичном проводимому исследовании данные подтверждают, что адекватное лечение улучшает общее качество жизни и физическое состояние людей с АГ. Приверженность фармакологическому лечению оказывала положительное влияние на психическую и физическую сферы пациентов, а также на общий показатель качества жизни [16].

Наряду с положительной динамикой качества жизни у больных в группе вмешательства выявлен статистически значимый регресс тревоги и депрессии, определенных по соответствующим параметрам шкалы HADS как на I этапе, так и дополнительно – на II этапе исследования (рис. 4).

При сравнении полученных в исследовании результатов следует отметить их гетерогенность с аналогичными наблюдениями, описанными в зарубежной литературе. Наблюдаемая гетерогенность может быть объяснена различиями в методах оценки и в используемых шкалах. Тем не менее авторы этих исследований подтверждают необходимость применения пациент-ориентированного подхода при коррекции АГ у таких больных [17].

Заключение

Исследование показало, что смена терапии, основанной на рутинной клинической практике, на фармакотерапевтическую стратегию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, а также замена наблюдательной тактики ведения больных на активное вмешательство с использованием рациональных комбинаций лекарственных средств наряду с мерами по повышению приверженности пациентов лечению обеспечивают высокую клиническую эффективность у пациентов с сочетанной кардиальной патологией (АГ, ИБС, ХСН).

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной компенсаторный путь выведения**
коррекции доз пациентам с нарушением функции почек или печени обычно не требуется^{1,2}
- **Органопротективный эффект**
высокий индекс липофильности фозиноприлата способствует снижению активности тканевой РААС²
- **Ингибитор АПФ для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу пациента



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
RUS-CRD-MON-NON-01-2020-2171

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Моноприл, 2. Бернс С.А., Стрюк Р.Л. Место фозиноприла в лечении пациентов с артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины // Медицинский совет, 2017. №7.

«Ай Си Эн Польша Жешув А.О.», Польша ООО «Бауш Хелс»:
Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

реклама

BAUSCH Health

Использование комбинированной фармакотерапии, включавшей оригинальный фозиноприл (Моноприл, Bausch Health), характеризовалось высокой эффективностью в виде улучшения основных параметров системной гемодинамики и достижением целевых уровней АД. В ряде исследований, проведенных в России и за рубежом, отмечены сопоставимые с полученными результатами эффективность и безопасность фозиноприла в составе рациональных комбинаций гипотензивных лекарственных средств [15, 18, 19].

В исследовании получена некоторая гетерогенность полученных результатов по сравнению с имеющимися в литературе данными по показателям качества жизни и шкалам тревоги-депрессии [15, 16]. Наиболее вероятно, это связано с различными методиками оценки получаемых результатов, а также с особенностями выборки пациентов, принявших участие в исследовании.

Немаловажным явился факт, что, несмотря на наличие нескольких препаратов в схеме лечения, комбинированная фармакотерапия переносилась удовлетворительно всеми пациентами: самостоятельные отмены лекарственных средств, отказов от их приема не было; клинически значимых нежелательных лекарственных реакций также не выявили. Показано, что такая безопасность связана с наличием ряда положительных фармакогенетических и метаболомических маркеров, присущих ИАПФ [20].

В целом полученные в исследовании данные еще раз подтверждают, что современная комбинированная фармакотерапия, содержащая ИАПФ в качестве блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, является терапией 1-й линии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что полностью соответствует действующим клиническим рекомендациям [1, 4]. Особенную важность такой комбинированный подход приобретает именно у пациентов с сочетанной кардиальной патологией: в этом случае адекватный выбор лекарственных средств для комбинированной фармакотерапии, а в ней – конкретного блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет первостепенное значение [21, 22].

Конфликт интересов

Помощь в публикации статьи оказана компанией Bausch Health, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Литература/References

1. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> [Arterial'naya gipertonija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii. 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (in Russian).]
2. Цыганкова Д.П., Федорова Н.В. Отдельные социально-экономические аспекты риска артериальной гипертонии. Артериальная гипертония. 2020; 26 (2): 155–62. [Tsygankova D.P., Fedorova N.V. Selected socio-economic aspects of the risk of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020; 26 (2): 155–62 (in Russian).]
3. Черняева М.С., Остроумова О.Д. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертония. 2020; 26 (1): 15–26. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-15-26 [Cherniaeva M.S., Ostroumova O.D. Target levels of blood pressure in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020; 26 (1): 15–26. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-15-26 (in Russian).]

- 10.18705/1607-419X-2020-26-1-15-26 (in Russian).]
4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021–104.
5. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. 2016. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> [Arterial'naya gipertonija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii. 2016. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> (in Russian).]
6. Парахонский А.П. Оценка качества жизни больных артериальной гипертонией. Фундаментальные исследования. 2006; 12: 33–4. [Parahonskij A.P. Ocenka kachestva zhizni bol'nyh arterial'noj gipertoniej. Fundamental'nye issledovaniya. 2006; 12: 33–4 (in Russian).]
7. Безуглова Е.И., Лунева Ю.В., Филиппенко Н.Г. и др. Состояние психоэмоционального статуса и качество жизни у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях реальной клинической практики. Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье». 2013; 4: 55–7. [Bezuglova E.I., Luneva Ju.V., Filippenko N.G. et al. Sostojanie psichojemotional'nogo statusa i kachestvo zhizni u bol'nyh s sochetannoj serdechno-sosudistoj patologiej v uslovijah real'noj klinicheskoj praktiki. Kurskij nauchno-prakticheskij vestn. "Chelovek i ego zdorov'e". 2013; 4: 55–7 (in Russian).]
8. Порожа А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. 2016. <https://www.incart.ru/assets/pdf/sut-mon-ad.pdf> [Ragoza A.N., Nikol'skij V.P., Oshhepkova E.V. et al. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davlenija pri gipertonii. Metodicheskie voprosy. 2016. <https://www.incart.ru/assets/pdf/sut-mon-ad.pdf> (in Russian).]
9. Тихоненко В.М. Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования. Пособие для врачей. 2000. [Tihonenko V.M. Formirovanie klinicheskogo zakljucheniya po dannym holterovskogo monitorirovaniya. Pособie dlja vrachej. 2000 (in Russian).]
10. Devereux RB et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to nekropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57: 450–8. DOI: 10.1016/0002-9149 (86)90771
11. Куликов В.П., Доронина Н.Л., Орлова А.Ф. и др. Клиническая патофизиология и функциональная диагностика. 2004. [Kulikov V.P., Doronina N.L., Orlova A.F. et al. Klinicheskaja patofiziologija i funkcional'naja diagnostika. 2004 (in Russian).]
12. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 2007. [Leljuk V.G., Leljuk S.E. Ul'trazvukovaja angiologija. 2007 (in Russian).]
13. Ивлева А.А., Сивкова Е.Б. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в превентивной терапии пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Справочник поликлинического врача. 2009; 4: 15–8. [Ivleva A.A., Sivkova E.B. Rol' ingibitorov angiotenzinprevrashchajushchego fermenta v preventivnoj terapii patsientov s vysokim riskom serdechno-sosudistyx oslozhnenij. Handbook for Practitioners Doctors. 2009; 4: 15–8 (in Russian).]
14. Dihn DT, Frauman AG, Jonston CI, Fabiani CI. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function. Clinical Sci 2001; 100: 481–92. DOI: 10.1042/cs1000481
15. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертонии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. РМЖ. 2001; 9 (10): 406–10. [Karpov Ju.A. Fozinopril pri lechenii arterial'noj gipertonii (FLAG): rossijskaja programma ocenki prakticheskogo dostizhivosti celevyh urovnej arterial'nogo davlenija. RMZh. 2001; 9 (10): 406–10 (in Russian).]
16. Souza AC, Borges JW, Moreira TM. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis. Rev Saude Publica 2016; 50: 71.
17. Li Z, Li Y, Chen L et al. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2015; 94 (31): e1317.
18. Meng Y, Zhang Z, Liang X et al. Effects of combination therapy with amlodipine and fosinopril administered at different times on blood pressure and circadian blood pressure pattern in patients with essential hypertension. Acta Cardiol 2010; 65 (3): 309–14. DOI: 10.2143/AC.65.3.2050347
19. Xue C, Zhou C, Yang B et al. Comparison of efficacy and safety between benidipine and hydrochlorothiazide in fosinopril-treated hypertensive patients with chronic kidney disease: protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open 2017; 7 (2): e013672. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013672
20. Flaten HK, Monte AA. The Pharmacogenomic and Metabolomic Predictors of ACE Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Effectiveness and Safety. Cardiovasc Drugs Ther 2017; 31 (4): 471–82. DOI: 10.1007/s10557-017-6733-2
21. Expanded table: Some drugs for HFREF. Med Lett Drugs Ther 2019; 61 (1569): e57–e62.
22. Ashcheulova T, Gerasimchuk N, Rezenenko Y et al. Pathogenetic advances of fosinopril sodium with hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients. Georgian Med News 2017; (271): 55–61. PMID: 29099702.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лулева Юлия Владимировна – доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: mocva@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1291-1819

Поветкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-1302-9326

Корнилов Арсен Александрович – доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-0197-9826

Julia V. Luneva – Assoc. Prof., Kursk State Medical University. E-mail: mocva@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1291-1819

Sergey V. Povetkin – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0002-1302-9326

Arsen A. Kornilov – Assoc. Prof., Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0197-9826

Прогностическая значимость контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца

О.Ю. Миронова[✉], В.В. Фомин

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

[✉] mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Аннотация

Цель. Выявление 5-летней прогностической значимости контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Материалы и методы. 561 пациент с хронической ишемической болезнью сердца и показаниями к проведению исследований с внутриаартериальным введением контрастного вещества включен в проспективное открытое когортное исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153). КИ-ОПП было определено как повышение на 25% и больше от исходного уровня креатинина либо на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) и более от исходного, оцениваемое через 48 ч после введения контрастного вещества. Первичной конечной точкой считали развитие КИ-ОПП в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Вторичными конечными точками стали общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, развитие инфаркта миокарда, инсульта, желудочно-кишечного кровотечения, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (СН), повторное проведение операции коронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства. Большинство больных, включенных в исследование, были лица мужского пола 59,3±11,2 года с артериальной гипертензией и избыточной массой тела (индекс массы тела 28,8±4,6 кг/м²).

Результаты. Развитие КИ-ОПП было зафиксировано у 104 (18,5%) пациентов. Частота КИ-ОПП при использовании определения с учетом абсолютного прироста значений показателя (на 44 мкмоль/л) составила 17 (3%) случаев. Построена логистическая регрессионная модель, включившая в себя в качестве переменных возраст, массу тела, индекс массы тела, женский пол, наличие СН, протеинурии, артериальной гипертензии, анемии и исходный уровень сывороточного креатинина. Установлено, что статистически значимыми ($p < 0,05$) стали возраст, женский пол, наличие СН, протеинурии и исходный уровень сывороточного креатинина. За пятилетний период наблюдения за больными с перенесенным КИ-ОПП в большей степени увеличивался риск инсульта и острой декомпенсации СН.

Заключение. Пожилые больные женского пола с СН, протеинурией и повышенным уровнем креатинина до вмешательства требуют внимания и выполнения всех мер профилактики КИ-ОПП перед введением контраста. Развитие КИ-ОПП опосредованно может приводить к увеличению риска острой декомпенсации СН и инсульта, по данным проведенного одноцентрового проспективного исследования.

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-индуцированная нефропатия, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, прогноз, смертность.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Фомин В.В. Прогностическая значимость контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 73–76. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200218

Original Article

Prognostic significance of contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients

Olga Iu. Mironova[✉], Viktor V. Fomin

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

[✉] mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim. The aim of our study was to assess the 5-year prognostic significance of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with chronic coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. 561 patients with stable CAD and indications for procedures with intraarterial contrast media administration were included in prospective open cohort study (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153). CI-AKI was defined as the 25% rise (or 0.5 mg/dl) of serum creatinine from baseline assessed 48 hours after administration of contrast media. The primary endpoint was CI-AKI according to KDIGO criteria. The secondary endpoints were total mortality, cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke, gastrointestinal bleeding, acute decompensation of heart failure, coronary artery bypass grafting, repeat percutaneous coronary intervention. Most of the patients, included in the study, were males aged 59.3±11.2 years with arterial hypertension and overweight (BMI 28.8±4.6 kg/m²).

Results. CI-AKI was diagnosed in 104 (18.5%) patients. The rate of CI-AKI using the absolute creatinine rise definition was 17 cases (3%). The logistic regression model including age, weight, BMI, female gender, heart failure, proteinuria, arterial hypertension, anemia and baseline serum creatinine, was created. Age, female gender, heart failure, proteinuria and baseline creatinine were statistically significant ($p < 0.05$) risk factors in the model obtained. During 5-year follow-up period CI-AKI seemed to increase the risk of acute decompensation of heart failure and stroke.

Conclusion. Elderly female patients suffering from heart failure, proteinuria with higher levels of serum creatinine need more attention and preventive measures before contrast media administration. CI-AKI may indirectly lead to the increased risk of acute decompensation of heart failure and stroke, according to our single-center prospective study.

Key words: contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, prognosis, mortality.

For citation: Mironova O.Iu., Fomin V.V. Prognostic significance of contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 73–76. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200218

Введение

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) является осложнением вмешательства, сопровождающихся введением контрастного вещества внутриаартериально, которое потенциально можно предотвратить. Как и любое острое повреждение почек (ОПП), развивающееся у пациентов в блоке интенсивного наблюдения [1], КИ-ОПП неблагоприятно влияет на прогноз [2–5]. Разви-

тие этого осложнения ангиографических вмешательств ассоциируется с повышением смертности [6–10], более частыми повторными госпитализациями [11, 12]. Также важно помнить об экономическом ущербе, наносимом этой патологией системе здравоохранения, за счет инвалидизации населения, смертности, перехода заболевания в терминальную болезнь почек, требующую проведения гемодиализа [13, 14]. В настоящее время, однако, нет единого

мнения о том, является ли КИ-ОПП маркером нежелательных событий или фактором их риска [15].

Негативное влияние ОПП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений сомнения не вызывает [16]. В связи с этим целью нашей работы стала оценка прогностической значимости КИ-ОПП у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), имеющих показания для проведения вмешательств с внутриаартериальным введением контрастных веществ и страдающих сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование были включены больные с ХИБС, находившиеся на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в 2012–2013 гг. с диагнозом «ХИБС» и имеющие показания для проведения коронароангиографии (КАГ) с возможной ангиопластикой.

Исследование являлось открытым проспективным наблюдательным нерандомизированным когортным клиническим исследованием. Работа зарегистрирована в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO [17] по ОПП определялось как повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения контрастного вещества. Уровень креатинина был определен всем больным до введения контраста и через 48 ч, а также некоторым больным – перед выпиской из стационара. Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле CKD-EPI.

В ходе проведения исследования были проанализированы данные 561 больного с ХИБС, получавшего оптимальную медикаментозную терапию и имеющего показания к проведению КАГ с возможным последующим проведением коронарной ангиопластики.

Клиническая характеристика всех пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В основном это были лица мужского пола 59,3±11,2 года с артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ 28,8±4,6 кг/м²).

Всем включенным пациентам с ХИБС до проведения КАГ с введением контрастного вещества проводились общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма.

Сведения о потенциально нефротоксичных препаратах, принимаемых пациентами и потенциально способными увеличить риск развития КИ-ОПП, представлены в табл. 2. Пациентов, получавших аминогликозиды, в нашей выборке не было.

Первичной конечной точкой в исследовании считалось развитие КИ-ОПП.

Вторичными конечными точками были избраны следующие события: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, проведение операции коронарного шунтирования (КШ), повторное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), декомпенсация сердечной недостаточности (СН).

Статистическая обработка материала, построение графиков проводились с использованием Prism 8 for MacOS version 8.4.2 (Калифорния, США) и SAS (Statistical Analysis System) 6.12 (Северная Каролина, США).

Описательная часть статистического анализа включала в себя определение средних значений и стандартного отклонения, 95% доверительных интервалов (ДИ), расчет отношения шансов, абсолютных и относительных частот (в процентах). Нормальность распределения количественных переменных определялась с использованием теста Колмогорова–Смирнова.

Логистический регрессионный анализ проведен с использованием метода наименьших квадратов.

Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
<i>Возраст, лет</i>		
20–29	3	0,4
30–39	18	3,2
40–49	76	13,4
50–59	200	35,6
60–69	153	27,3
70–79	91	16,2
80–89	20	3,6
>90	2	0,3
Мужской пол	419	74,7
Масса тела	84,4±15	
ИМТ	28,8±4,6	
Реакция на йод в анамнезе	4	0,7
Аллергия в анамнезе	22	3,9
Бронхиальная астма	9	1,6
Заболевания почек	59	10,5
Операции на почках	11	2
Анемия	27	4,8
СН	27	4,8
АГ	435	94,4
Сахарный диабет	97	17,3
Гиперурикемия	7	1,2
Всего больных	561	100
Примечание. Гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.		

Таблица 2. Характеристика нефротоксичных лекарственных средств, получаемых пациентами

Препарат	Число больных	
	абс.	%
Метформин	47	8,4
β-Адреноблокаторы	532	94,8
Нестероидные противовоспалительные препараты	40	7,1
Циклоспорин	2	0,4

Для определения наиболее значимых факторов риска был выполнен логистический регрессионный анализ с анализом ROC-кривых и площади под кривой (AUC). При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась, а модель признавалась корректной. Также вычислялось значение псевдо-R-квадрата по Тьюру и МакФаддену для оценки точности предсказания полученной модели. Гипотеза тестировалась по Хосмеру–Лемешеву и логарифмическому отношению правдоподобия.

Первичная и вторичные конечные точки являются бинарными величинами, в связи с чем была построена логистическая регрессионная модель с целью определить сочетание наиболее значимых факторов риска, влияющих на 5-летний прогноз.

Результаты

Развитие КИ-ОПП было зафиксировано у 104 (18,5%) пациентов, что соответствует данным мировой литературы. Был проведен дополнительный анализ частоты КИ-ОПП по абсолютным значениям дельты креатинина. Частота КИ-ОПП при использовании определения с учетом абсолютного прироста

Таблица 3. Вторичные конечные точки

Событие	Число больных	95% ДИ среднего
Общая смертность	21 (3,9%)	0,023–0,056
Сердечно-сосудистая смертность	18 (3,4%)	0,018–0,049
Операция КШ	24 (4,5%)	0,028–0,066
Повторное ЧКВ	87 (16,4%)	0,145–0,22
ИМ	44 (8,3%)	0,064–0,117
Инсульт	12 (2,3%)	0,01–0,035
ЖКК	4 (0,8%)	0,0002–0,015
ОДСН	53 (10%)	0,078–0,141

Таблица 4. Вторичные конечные точки с учетом числа больных с КИ-ОПП

Событие	КИ-ОПП	Без КИ-ОПП
Общая смертность	1 (4,8%)	20 (95,2%)
Сердечно-сосудистая смертность	3 (16,7%)	15 (83,3%)
Операция КШ	4 (16,7%)	20 (83,3%)
Повторное ЧКВ	29 (33,3%)	58 (66,7%)
ИМ	15 (34%)	29 (66%)
Инсульт	5 (41,7%)	7 (58,3%)
ЖКК	2 (50%)	2 (50%)
ОДСН	11 (20,8%)	42 (79,2%)

значений показателя (на 44 мкмоль/л) составила 17 (3%) случаев. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что практикующим врачам необходимо учитывать не только абсолютный прирост значений креатинина через 48 ч после введения контрастного вещества, но и относительный.

У 29 (5%) человек исходы отследить не удалось. Таким образом, вторичные конечные точки были оценены у 532 больных.

Общие сведения о вторичных точках указаны в табл. 3, а с учетом числа больных с КИ-ОПП – в табл. 4. Наиболее частой вторичной конечной точкой стали проведение повторного ЧКВ (16,4%), острая декомпенсация СН – ОДСН (10%) и ИМ (8,3%). При этом больные, перенесшие ЖКК, инсульт, ИМ и повторное ЧКВ, чаще страдали КИ-ОПП.

С целью определения наиболее значимых прогностических факторов риска развития КИ-ОПП на основании полученных данных была разработана логистическая регрессионная модель.

Данные обо всех факторах риска, включенных в нее, представлены в табл. 5.

На рис. 1 изображена ROC-кривая модели логистической регрессии. В качестве зависимой переменной принималось КИ-ОПП в соответствии с определением KDIGO (повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного). Площадь под кривой (AUC – area under the curve) составила 0,7715 ($p < 0,0001$, 95% ДИ 0,7203–0,8227). 82,89% случаев были верно классифицированы с учетом разработанной модели. Прогностичность отрицательного результата составила 83,49%, а прогностичность положительного – 68,18%. Модель включала следующие факторы риска: возраст, масса тела, ИМТ, женский пол, наличие СН, протеинурии, АГ, анемии и исходный уровень сывороточного креатинина. При этом из всех перечисленных факторов в логистической регрессионной модели статистически значимыми ($p < 0,05$) стали возраст, женский пол, наличие СН, протеинурии и исходный уровень сывороточного креатинина.

Отдаленный прогноз пациентов по наиболее значимым вторичным конечным точкам представлен на рис. 2–5. Обращает на себя внимание, что по мере наблюдения за больными с перенесенным КИ-ОПП в большей степени увеличивался риск инсульта и ОДСН, несмотря на относительно малое количество этих событий.

Рис. 1. ROC-кривая логистической регрессионной модели.

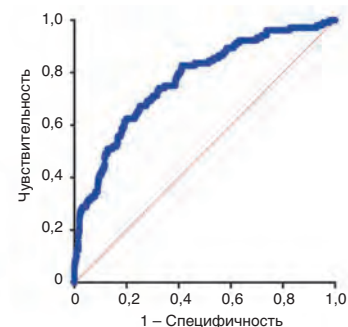
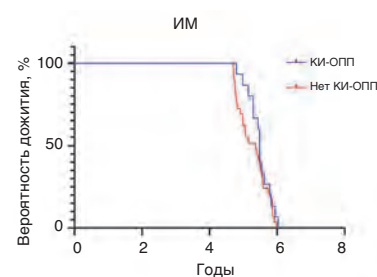


Рис. 2. Кривая дожития «ИМ и КИ-ОПП».



Обсуждение

Несмотря на то, что неблагоприятное влияние йодсодержащих контрастных веществ известно достаточно давно, в литературе по-прежнему нет единого мнения о том, насколько опасно развитие ОПП в этом контексте [18]. Вероятно, во время эпизода КИ-ОПП, который мы определяем лишь по повышению уровня креатинина, могут запускаться и другие механизмы повреждения не только почек, но и сосудистой стенки и других структур. В настоящее время мы не обладаем надежным набором биомаркеров, которые позволили бы определять стресс, предшествующий развитию дальнейшего повреждения, и начальные этапы повреждения почек для своевременного лечения.

Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, были мужчины старше 50 лет с АГ и избыточной массой тела. Подобное сочетание факторов риска может само по себе увеличивать риск развития КИ-ОПП, особенно в изучаемой группе больных с ХИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию и имеющих показания к проведению КАГ с возможным последующим ЧКВ.

Частота КИ-ОПП в нашей работе составила 18,5%, что может быть связано как с характеристикой включенных пациентов, так и с низкой осведомленностью в 2012–2013 гг. о заболевании, надежных методах его профилактики. Однако эти данные согласуются с общемировыми [19].

Больные с несколькими сопутствующими заболеваниями встречаются практикующим врачам все чаще и чаще. Выявление наиболее опасных сочетаний факторов риска КИ-ОПП представляет собой важную проблему, стоящую перед исследователями во всем мире. Проведенный нами логистический регрессионный анализ и полученная модель позволили отнести к наиболее значимым возраст, женский пол, наличие СН, протеинурии и исходный уровень сывороточного креатинина.

Одним из важнейших достоинств нашего исследования является его проспективный характер. Однако его одноцентровой характер накладывает ряд ограничений. Длительный срок наблюдения также выгодно отличает эту работу, позволяя оценить отдаленные результаты развития КИ-ОПП и доказывая прогностическую значимость этого осложнения для больных с ХИБС. Наше исследование показало, что при длительном наблюдении за пациентами, перенесшими КИ-ОПП, риск развития ОДСН и инсульта выше. Однако спустя почти 6 лет риск

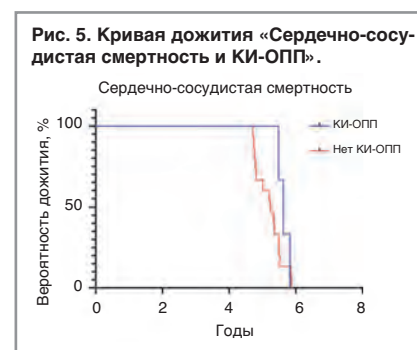
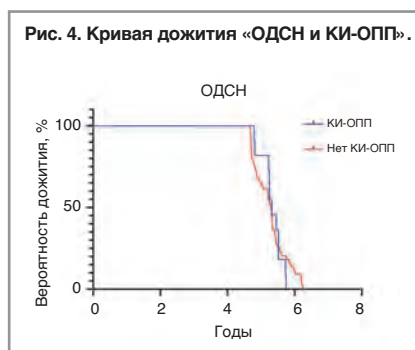
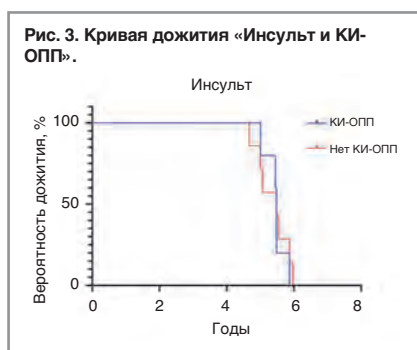


Таблица 5. Факторы риска, вошедшие в логистическую регрессионную модель

Переменная	Отношение шансов	95% ДИ	p
Возраст	1,027	1,003–1,053	0,0319
Масса тела	0,9938	0,9675–1,02	0,6435
ИМТ	1,041	0,9584–1,131	0,3401
Женский пол	0,4679	0,2396–0,8873	0,0226
Хроническая СН	4,005	1,339–11,33	0,0099
Протеинурия	3,376	1,177–9,097	0,0184
АГ	1,035	0,5841–1,888	0,9089
Анемия	2,254	0,6629–7,132	0,1751
Сывороточный креатинин исходный	0,9406	0,9245–0,9556	<0,0001

Примечание. Анемия – уровень гемоглобина ниже 13 г/дл у мужчин и 12 г/дл у женщин.

сердечно-сосудистой смертности у больных с КИ-ОПП и без него сопоставим.

Особенно важно подчеркнуть, что в нашей работе был произведен анализ влияния потенциально нефротоксичных препаратов на риск развития КИ-ОПП и вторичные конечные точки. Однако подавляющее большинство пациентов страдали АГ и получали β-адреноблокаторы. Для метформина не было получено достоверных результатов о неблагоприятном влиянии как на развитие КИ-ОПП, так и вторичных конечных точек. Данные по ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, блокаторам рецепторов к ангиотензину II и статинам не оценивались нами во время набора больных в 2012–2013 гг. из-за отсутствия на тот момент данных о потенциальной нефротоксичности. Требуется проведение более крупных работ с точным анализом получаемой терапии, взаимодействия препаратом, эффективности получаемых дозровок, поскольку в обновляемых рекомендациях по ОПП контрастные вещества сами по себе будут отнесены к нефротоксичным веществам наряду с некоторыми лекарственными средствами.

Заключение

КИ-ОПП является опасным осложнением ряда вмешательств, сопровождающихся введением йодсодержащих контрастных веществ. Пожилые больные женского пола с

СН, протеинурией и повышенным уровнем креатинина до вмешательства требуют особого внимания и проведения профилактических мероприятий перед введением контраста. Развитие КИ-ОПП опосредованно может приводить к увеличению риска ОДН и инсульта при длительном наблюдении, по данным проведенного одноцентрового проспективного исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41 (8): 1411–23.
- Allegretti AS, Steele DJR, David-Kasdan JA et al. Continuous renal replacement therapy outcomes in acute kidney injury and end-stage renal disease: a cohort study. *Crit Care* 2013; 17 (3): R109. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=23782899&retmode=ref&cmd=prlinks>
- James MT, Samuel SM, Manning MA et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Risk of Adverse Clinical Outcomes After Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6 (1): 37–43.
- Ribitsch W, Horina JH, Quehenberger F et al. Contrast Induced Acute Kidney Injury and its Impact on Mid-Term Kidney Function, Cardiovascular Events and Mortality. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-53040-5>
- Гаскина А.А., Майсков В.В., Виллеальде С.В., Кобалава Ж.Д. Контраст-индуцированное острое повреждение почек после отсроченных чрескожных коронарных вмешательств: распространенность, предикторы развития и исходы. *Клин. фармакология и терапия*. 2015; 24 (4): 38–42. [Gaskina A.A., Maiskov V.V., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. Kontrast-indutsirovannoe ostroe povrezhdenie pochek posle otsrochennykh chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv: rasprostranennost', prediktory razvitiia i iskhody. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2015; 24 (4): 38–42 (in Russian).]
- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkapi S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93 (12): 1515–9.
- McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Nephrol Third Ed* 2017; p. 282–8.
- From AM, Bartholomew BJ, Williams AW et al. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (10): 1095–100.
- Weisbord SD, Chen H, Stone RA et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (10): 2871–7.
- Shema L, Mph RN, Mph LO et al. Contrast-Induced Nephropathy among Israeli Hospitalized Patients: Incidence, Risk Factors, Length of Stay and Mortality. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 460–4.
- Гаскина А.А., Майсков В.В., Виллеальде С.В. и др. Распространенность, детерминанты и прогностическое значение контраст-индуцированного острого повреждения почек после первичных чрескожных коронарных вмешательств. *Международ. журн. интервенционной кардиоангиологии*. 2015; 41: 40–7. [Gaskina A.A., Maiskov V.V., Villevalde S.V. et al. Rasprostranennost', determinanty i prognosticheskoe znachenie kontrast-indutsirovannogo ostrogo povrezhdeniia pochek posle pervichnykh chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv. *Mezhdunar. zhurn. intervensionnoi kardiologii*. 2015; 41: 40–7 (in Russian).]
- Kobalava ZD, Villevalde SV, Gaskina AA et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary interventions: Prevalence, predictive factors, and outcomes. *Ter Arkh* 2015; 87 (6): 50–5.
- McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 2008; 36 (1): 15.
- Subramanian S, Tumlin J, Ma BB et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007; 10 (2): 119–34.
- McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (13): 1465–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.099>
- Ingelfinger J. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020; 382: 2238–47.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (1): 3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
- Lakhal K, Robert-Edan V, Ehrmann S. In the Name of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Chest* 2020; 157 (4): 751–2. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.009>
- Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2146–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительно профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Olga Iu. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Выбор лечебной тактики при ишемической болезни сердца: клинический разбор

И.А. Викторова^{✉1}, Д.С. Иванова¹, Д.И. Трухан¹, Н.В. Багисшева¹, Е. Ю. Булахова^{1,2}, А.М. Адырбаев^{1,3}, Р.Ш. Кочимов¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия;

³БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр» Минздрава Омской области, Омск, Россия

[✉]vic-inna@mail.ru

Аннотация

Важнейшим условием диспансерного ведения пациента с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и улучшения его прогноза является достижение целевых значений трех показателей состояния здоровья в соответствии с российскими клиническими рекомендациями: артериального давления, частоты сердечных сокращений и холестерина липопротеидов низкой плотности. Представленный клинический разбор демонстрирует возможности современной медикаментозной терапии по достижению целевых уровней рекомендованных показателей и тем самым инициирует врачей к строгому соблюдению имеющихся клинических рекомендаций по диспансерному наблюдению пациентов с ХИБС.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, хроническая ишемическая болезнь сердца, хронический коронарный синдром; стабильная стенокардия.

Для цитирования: Викторова И.А., Иванова Д.С., Трухан Д.И. и др. Выбор лечебной тактики при ишемической болезни сердца: клинический разбор. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 77–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200146

Best Practice

Choice of treatment policy for patient with coronary heart disease: clinical discussion

Inna A. Viktorova^{✉1}, Darya S. Ivanova¹, Dmitry I. Trukhan¹, Natalia V. Bagisheva¹, Elena Yu. Bulakhova^{1,2}, Albert M. Adyrbaev^{1,3}, Roman S. Kosimov¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia;

³Clinical Medical and Surgical Center, Omsk, Russia;

[✉]vic-inna@mail.ru

Abstract

The most important condition for the dispensary management of patients with chronic coronary heart disease and improve his prediction is achievement target values of three indicators state health according with the Russian clinical recommendations: blood pressure, heart rate and low density lipoprotein. Presented clinical discussion demonstrates opportunities of modern drug therapy to achieve target levels recommended indicators and initiates physicians to strict compliance with clinical recommendations for the dispensary management of patients with chronic coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease; chronic coronary heart disease; chronic coronary syndrome; stable angina.

For citation: Viktorova I.A., Ivanova D.S., Trukhan D.I. et al. Choice of treatment policy for patient with coronary heart disease: clinical discussion. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 77–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200146

В ситуации пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в связи с частой их декомпенсацией при контаминации COVID-19 и наиболее высоким риском неблагоприятных исходов [1]. Учитывая самую высокую распространенность ССЗ в популяции, заражение коронавирусной инфекцией представляет особую опасность именно в отношении этой немолодой и многочисленной категории пациентов. В условиях пандемии ситуация осложняется значительным объемом зачастую противоречивых публикаций по данным вопросам и крайне высокой важностью принятия правильного решения практикующим врачом.

На сегодняшний день важнейшим условием предотвращения декомпенсации пациента с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и улучшения его прогноза является достижение целевых значений показателей состояния здоровья в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [2, 3].

Представленный клинический разбор демонстрирует возможности медикаментозной терапии по достижению целевых уровней 3 рекомендованных показателей: частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и тем самым инициирует врачей к строгому соблюдению имеющихся клинических рекомендаций по диспансерному наблюдению пациентов с ХИБС [2–4].

В отношении терминологии необходимо уточнить, что в российских рекомендациях ранее обычно применялся термин «стабильная ИБС», который в последнее время был за-

менен на более широкий термин ХИБС [2–4]. В Европе применяется понятие «коронарная болезнь сердца» (КБС), которое объединяет «хронический коронарный синдром» (ХКС) и «острый коронарный синдром» (ОКС) [5, 6] и отражает динамичность заболевания. Стенокардия является одним из проявлений ХКС наряду с такими симптомами, как одышка, дискомфорт в груди и другие [4–6].

В отношении классификации ХИБС все достаточно сложно, так как старая классификация не соответствует современным представлениям, а полноценная новая не разработана [7]. На практике удобнее пользоваться клинической классификацией стабильной ИБС, предложенной Российским кардиологическим обществом [4].

1. Стенокардия:

1.1. Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса – ФК по канадской классификации).

1.2. Стенокардия вазоспастическая.

1.3. Стенокардия микрососудистая.

2. Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием даты перенесенного инфаркта, локализации, типа).

3. Безболевая ишемия миокарда.

4. Ишемическая кардиомиопатия.

Клиническое наблюдение

Пациент В. 81 года, пенсионер, обратился в сентябре 2018 г. с жалобами на загрудинные давящие боли при ходьбе на расстояние 100–150 м, проходящие через 1–2 мин после приема нитроглицерина под язык либо в покое через 5–10 мин после прекращения нагрузки. Количество присту-

пов может составлять 2–3 раза в день в соответствии с частотой и интенсивностью нагрузки.

История заболевания. Больным себя считает более 30 лет (с 1982 г.), когда в возрасте 45 лет стал отмечать повышение АД до адаптированных цифр – 150–160/90–100 мм рт. ст. Максимальное повышение АД – 180/110 мм рт. ст. Назначения врача выполнял нерегулярно, при повышении АД > 140/90 мм рт. ст. принимал эналаприл в дозе 10 мг на прием.

Двадцать лет спустя (2002 г.) стал отмечать редкие, не чаще раза в месяц, эпизоды приступообразных давящих болей за грудиной при быстрой ходьбе на 500 м. Проходили самостоятельно в покое. Регулярно лечился только эналаприлом и гипотиазидом, полагая, что устранение гипертонии – основная цель постоянного лечения. Принимал эналаприл по 10 мг 2 раза в сутки, гипотиазид по 12,5 мг утром. Рекомендации врача по приему статинов, β -адреноблокаторов (β -АБ) и ацетилсалициловой кислоты не выполнял, поскольку субъективно не испытывал пользы от их применения.

В 69 лет (2006 г.) перенес инфаркт миокарда без зубца Q. С этого же года начал прием статинов (симвастатин по 20 мг/сут) и β -АБ (бисопролол в дозе 5 мг/сут). β -АБ принимал нерегулярно, так как сильно снижалось АД – до 100/60 мм рт. ст.

С 75 лет стал отмечать давящие боли за грудиной при бытовой физической нагрузке (ходьба 350–500 м), проходящие самостоятельно через 5–10 мин или через 1–2 мин после приема под язык нитроглицерина. Количество приступов – 2–3 раза в день в зависимости от частоты и интенсивности физической нагрузки. Про контроль ЧСС ничего не знает.

На прошлой неделе появилась сдавливающая боль за грудиной в покое, сопровождающаяся страхом смерти, продолжалась 15 мин, не купировалась 3 таблетками нитроглицерина. Вызвал скорую помощь, доставлен в кардиоинфарктное отделение с диагнозом: ОКС без подъема сегмента ST. Аортокоронарография больному не предложена в связи с аллергией на препараты йода. При выписке из стационара установлен диагноз нестабильной стенокардии. Сразу после выписки обратился к участковому терапевту с указанными жалобами.

История жизни и семейный анамнез. Родился в 1941 г., в Омской области. Рос и развивался, не отставая от сверстников. Образование высшее экономическое. Работал по специальности, занимая руководящие должности. Образ жизни сидячий, стрессовый (работа с подчиненными). Страдает доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Семейный анамнез пациента отягощен: отец страдал артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца. Умер в возрасте 66 лет от инфаркта миокарда. Мать страдала АГ и сахарным диабетом 2-го типа, имела повышенную массу тела и умерла в результате декомпенсации диабета. Имеет двоих детей и двоих внуков. Сын (50 лет) страдает АГ и гиперхолестеринемией (ГХС), внук (30 лет) страдает ожирением и ГХС, АГ. Дочь страдает ожирением.

Аллергологический анамнез: отек Квинке на препараты йода выявлен в 2006 г., подтвержден аллергологом.

Данные объективного исследования. Состояние удовлетворительное. Нормостеник. Рост – 182 см, вес – 99 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 30,5 кг/м². Объем талии – 99 см. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. При осмотре и пальпации стенки периферических артерий не изменены: височные, сонные, плечевые, бедренные, подколенные, а. dorsalis pedis, a. tibialis posterior. Шумы над аортой и сонными артериями не выслушиваются. Перкуторно границы сердца на 1,5 см влево от среднеключичной линии. При аускультации тоны сердца ритмичные, приглушены, шумы не выслушиваются. ЧСС – 77 уд/мин. АД – 135/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Отеков нет.

Учитывая общий подход, для первоначальной диагностики пациентов со стенокардией и подозрением на КБС [5,

6], на I этапе после оценки симптомов мы резюмируем, что признаков нестабильности стенокардии (ОКС) в настоящее время нет. Переходим ко II этапу (рис. 1).

На II этапе оцениваем результаты клинического исследования с оценкой общего состояния и качества жизни пациента (см. рис. 1). Оцениваются сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на выбор лечебных (терапевтических) назначений, и рассматриваются все возможные причины возникновения симптомов заболевания. Также мы должны оценить полезность и необходимость реваскуляризации миокарда в сравнении с возможностями медикаментозной терапии. В данном контексте нужно констатировать, что пациент не получал адекватную полноценную медикаментозную терапию, рекомендованную в большинстве современных руководств [2–6], чтобы на данном этапе предпочесть хирургические методы лечения.

Переходим к III этапу: проведение основных исследований и оценка функции левого желудочка – ЛЖ (см. рис. 1).

Общий анализ крови: гемоглобин 176 г/л, эритроциты $5,6 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 53%, цветовой показатель 0,99, ретикулоциты 0,2%, среднее содержание гемоглобина в эритроците 30 пг; лейкоциты $6,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты 310×10^{12} /л. СОЭ 12 мм/ч, лейкоцитарная формула без изменений.

Из представленных данных рутинного клинического исследования крови обращает внимание повышенный гематокрит, а показатели эритроцитов и гемоглобина ближе к верхней границе нормы, но не выходят за нее. Получается, что данных за эритроцитоз нет, а вот за сгущение крови с уменьшением ее жидкой части – есть. Возможно, что сгущение крови может влиять на частоту и интенсивность приступов стенокардии. Какие механизмы привели к возникновению сгущения крови у данного пациента – следует разобраться. При сборе анамнеза по объему выпиваемой жидкости выяснено, что пациент ограничивает себя в приеме жидкости, так как основное мочеиспускание происходит ночью (4–5 раз за ночь). Кроме того, длительный прием гипотиазида в качестве гипотензивного средства имел значение, приводя к уменьшению объема циркулирующей крови за счет жидкой части. Целесообразно внести коррекцию в лечение с заменой гипотиазида на другое гипотензивное средство и дать рекомендации пациенту по питьевому режиму для преодоления сгущения крови.

Биохимический анализ крови: общий ХС 5,6 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,5 ммоль/л, ХС ЛПВП очень низкой плотности 0,8 ммоль/л, ХС ЛПВП высокой плотности 0,9 ммоль/л, глюкоза 6,0 ммоль/л, мочевиная кислота 300 мкмоль/л, креатинин 79 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, 99 мл/мин/1,73 м².

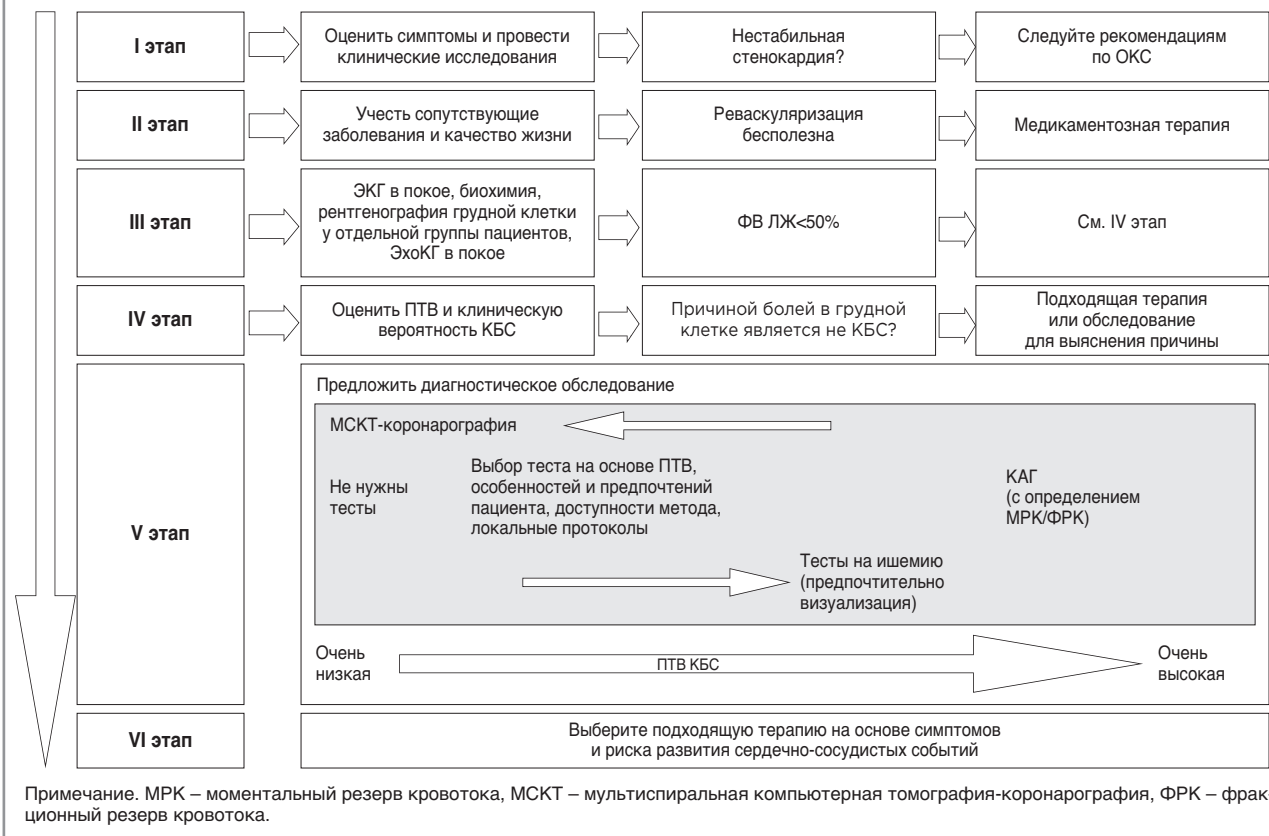
Интерпретация. В липидном спектре обращает на себя внимание высокий ЛПНП – 3,5 ммоль/л, не соответствующий целевому уровню для нашего пациента. Показатель «глюкоза натощак» на верхней границе нормы – 6,0 ммоль/л.

Электрокардиограмма (ЭКГ) в покое: изменения конечной части желудочкового комплекса в виде уплощения зубца T в I стандартном отведении и отведениях V4–V6.

Рентгенография органов грудной клетки: инфильтративных и очаговых изменений в легких не выявлено, увеличенные ЛЖ сердца.

Эхокардиография (ЭхоКГ) и доплерокардиография. Конечный диастолический объем – 118 мл; конечный систолический объем – 56 мл; фракция выброса (ФВ) 52%; толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,24–1,34 см; толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) 1,17 см; индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) 125 г/м²; левое предсердие (ЛП) 44 мм; аортальное отверстие 34 мм; раскрытие аортального клапана 15 мм; пик Е 0,78; пик А 0,95; отношение пиков Е/А 0,83. Комментарии: гипокинез перегородочных, передних сегментов на базальном и среднем уровне; аортальная регургитация 1-й степени, митральная регургитация 1–2-й степени, три-

Рис. 1. Общий подход для первоначальной диагностики пациентов со стенокардией и подозрением на КБС [6].



куспидальная регургитация 1-й степени. Уплотнение стенок аорты, уплотнение и кальциноз створок клапанов.

На III этапе мы констатируем, что ЭхоКГ и доплеркардиография показали сохранную ФВ при наличии дилатации полостей ЛП и ЛЖ с утолщением МЖП и ЗСЛЖ с небольшой регургитацией: аортальной, митральной и трикуспидальной, увеличение ЛЖ подтверждено также при рентгенографии грудной клетки. Признаков пороков сердца, хронической сердечной недостаточности, которые приводили бы к сходной клинической картине (стенокардии), не выявлено.

Показанием к амбулаторному мониторингированию ЭКГ на начальном диагностическом этапе, как правило, является подозрение на КБС или указание на аритмию [5, 6]. Амбулаторное мониторингирование ЭКГ не должно использоваться в качестве рутинного обследования у пациентов с подозрением на ХКС [5, 6]. Поскольку наш пациент выписан из стационара после ОКС и в архивных ЭКГ были зафиксированы желудочковые экстрасистолы, проведено суточное мониторингирование ЭКГ (рис. 2).

Приступаем к IV этапу (см. рис. 1): оценка клинической вероятности наличия КБС. Оцениваем претестовую вероятность (ПТВ) по табл. 1. У нашего пациента с типичными стенокардитическими болями она составляет 52%. Это самая высокая ПТВ обструктивной КБС – сомнений в диагнозе нет.

Перед назначением лекарственной терапии на V этапе рекомендуются визуализирующие диагностические тесты (см. рис. 1) [6]. С учетом локальных протоколов в Омском регионе для регистрации выраженности и продолжительности ишемических изменений проводят обычно нагрузочные пробы. С помощью тредмил-теста оцениваем толерантность к физической нагрузке для объективизации показателей переносимости физической нагрузки перед началом лекарственной терапии, а также рассчитываем прогностический индекс Дюке (рис. 3) [8].

Прогностическим маркером при нагрузочном тесте (тредмил-тест по протоколу Bruce) является The Duke treadmill Score – индекс Дюке, предложенный в 1991 г. [8]. Расчет индекса Дюке производится по формуле, которая имеет хорошую прогностическую значимость для мужчин и женщин как в стационаре, так и амбулаторных условиях.

Индекс Дюке равен: общее время нагрузки (в мин) при тредмил-тесте минус 5, умноженное на величину нагрузочного отклонения сегмента ST (в мм), минус 4, умноженное на выраженность нагрузочной стенокардии [8].

Выраженность нагрузочной стенокардии определяется баллами [8]: 0 – боль не возникла, 1 – боль возникла, 2 – лимитирующая боль.

Расчет индекса Дюке у нашего пациента, учитывая общее время нагрузки в тесте и величину нагрузочного отклонения сегмента ST, составил: 3,15 - (5×2,29) - (4×2) = -16,45. По табл. 2 оцениваем риск: высокий (менее -10).

VI этап (см. рис. 1) заключается в выборе подходящей терапии на основе симптомов и риска развития сердечно-сосудистых событий.

Пациент В., 81 год. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда без Q в 2006 г.). АГ, 3-я степень, III стадия, риск – IV (очень высокий), частично контролируемая. Гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ 125 г/м²). Гиперлипидемия II типа (ЛПНП 3,5 ммоль/л). Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ I стадии. II ФК. Сгущение крови (гематокрит 52%), вызванное, вероятнее всего, длительным приемом гипотиазида. Ожирение 1-й степени (ИМТ 30,5 кг/м²), абдоминального типа (окружность талии 99 см). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 2-й степени.

Информирование и обучение – необходимый компонент лечения, поскольку правильно информированный и обученный больной более тщательно выполняет врачебные рекомендации и может самостоятельно принимать важные решения в зависимости от симптомов заболевания [4]. Рекомендуется обсудить с пациентом перспективы как медикаментозного, так и хирургического лечения, а также оговорить необходимость и периодичность дальнейших инструментальных и лабораторных исследований – не менее 2 раз в год после полностью подобранной терапии. Дан совет пациенту по соблюдению питьевого режима – можно выпивать жидкости до 2 л в сутки. Контроль общего анализа крови с гематокритом. Модифицируемые факторы

Таблица 1. ПТВ обструктивной КБС у 15 815 симптомных пациентов в зависимости от возраста, пола и характера симптомов в объединенном анализе современных данных [6]

Возраст, лет	Типичные, %		Атипичные, %		Неангинальные, %		Одышка, %	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30–39	3	5	4	3	1	1	0	3
40–49	22	10	10	6	3	2	12	3
50–59	32	13	17	6	11	3	20	9
60–69	44	16	26	11	22	6	27	14
70+	52	27	34	19	24	10	32	12

Таблица 2. Значимость индекса Дюке [8]

Риск	Индекс Дюке	Ежегодная выживаемость, %	Летальность, %
Низкий	>+5	99	0,25
Средний	-10–+4	95	1,25
Высокий	<-10	79	5,00

риска: избыточная масса тела, АГ, дислиппротеидемия подлежат коррекции. Рекомендованы ежедневные аэробные нагрузки, в частности, ходьба в комфортном темпе до возникновения болей за грудиной (боль не терпеть, остановиться, желательна сесть и принять нитроглицерин). Употребление в пищу свежих овощей и фруктов в количестве не менее 400 г в день. Ограничить употребление соли до 4 г в день. Увеличить употребление рыбы и морепродуктов до ежедневного применения, можно вместо мяса.

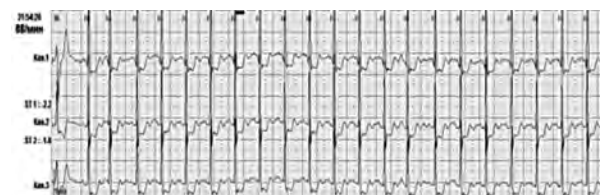
У пациента были отменены эналаприл и гипотиазид, и назначена лекарственная терапия в следующем объеме:

1. Периндоприл А 10 мг утром, для достижения целевого показателя АД <140/90 мм рт. ст. при хорошей переносимости – менее 130/80 мм рт. ст.
2. Бисопролол 5 мг 1 раз утром. Целевое значение ЧСС в покое должно быть менее 60 уд/мин, до 50 уд/мин, при нагрузке – не более 110 уд/мин.
3. Розувастатин – 40 мг/сут, для достижения целевого уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение ЛПНП на 50%.
4. Ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут.
5. Клопидогрел 75 мг/сут продолжительностью, рассчитанной по шкале PRECISE-DAPT (рис. 4) – 18 баллов – не менее 1 года после ОКС [9].
6. Пантопразол 40 мг 1 раз на ночь на период двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ).
7. Для купирования приступа стенокардии – нитроглицерин 5 мг сублингвально.

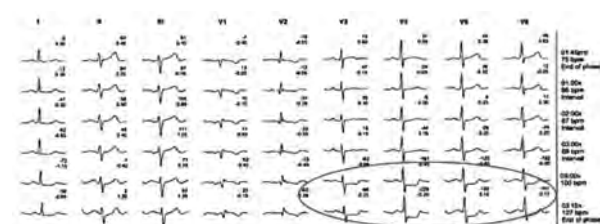
Через 2 нед на фоне проводимого лечения пациент отметил небольшое увеличение физической активности: проходит 250–350 м до появления сдавливающих болей за грудиной, беспокоят 1–2 раза в день при нагрузках, в особенности при подъеме на 2-й этаж. АД удерживается на цифрах 120/70 мм рт. ст., переносит удовлетворительно. ЧСС в покое 72 уд/мин. После сдачи общего анализа крови было отмечено, что гематокрит уменьшился до 49%. ЛПНП составили 1,60 ммоль/л, глюкоза крови натощак 5,8 ммоль/л. Проведена фиброгастродуоденоскопия, эрозивно-язвенных изменений не выявлено.

Пациент, несмотря на некоторое расширение физической активности, продолжает испытывать ограничения физической активности в быту. Анализ достижения целевых уровней АД, ЧСС и ЛПНП показывает, что достигнут только уровень АД и снизился уровень ЛПНП почти вдвое, а уровень ЧСС не достигнут. Поэтому необходимо увеличить объем лекарственной терапии в направлении достижения целевых уровней ЧСС и возвращения пациента к привычной (бытовой) физической активности без ограничений.

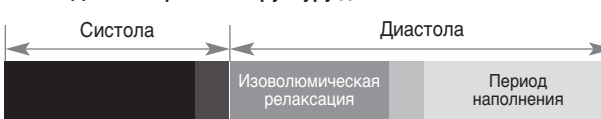
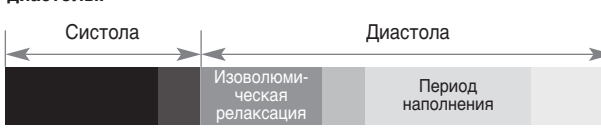
Дальнейшее увеличение дозирования бисопролола для достижения целевого уровня ЧСС является нецелесообразным, ввиду возможности дальнейшего снижения цифр АД при уже достигнутом целевом уровне АД. С целью достижения целевого значения ЧСС оптимальным выбором в этом случае яв-

Рис. 2. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, декабрь 2018 г.

Средняя ЧСС за сутки – 75 уд/мин. Выявлены 6 эпизодов достоверной депрессии ST во всех каналах при ЧСС 85–95 уд/мин. По времени совпадают с болями за грудиной при физической нагрузке.

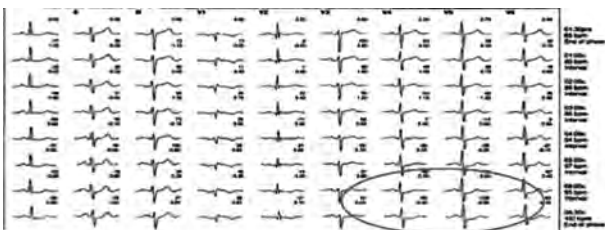
Рис. 3. Тест на толерантность к физической нагрузке на тредмиле, декабрь 2018 г., на исходной терапии.

Общее время нагрузки 3 мин 15 с, максимальная нагрузка – 4,6 МЕТ; исходная ЧСС 75 уд/мин, АД 100/70 мм рт. ст.; максимальная ЧСС 117 уд/мин, АД 140/70 мм рт. ст. Причина прекращения – лимитирующая боль, депрессия сегмента ST в V3–V6, максимально 2,29 мм в V4.

Рис. 4. Шкала PRECISE-DAPT для расчета длительности ДАТТ [9].**Рис. 5. Действие β -АБ на структуру диастолы.****Рис. 6. Действие β -АБ в сочетании с ивабрадином на структуру диастолы.**

Реклама

Рис. 8. Тредмил-тест на толерантность к физической нагрузке после добавления триметазидина 80 мг/сут.



Результат. Общее время нагрузки 6 мин 40 с, максимальная нагрузка 10,1 MET, толерантность высокая. Исходная ЧСС 65 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. Максимальная ЧСС 102 уд/мин, АД 160/80 мм рт. ст. Причина прекращения – лимитирующая боль, депрессия ST в V4–V6 максимально 1,28 мм в V5. При расчете индекса Дюке [8] выявлен средний риск: $6,4 - (5 \times 1,28) - (4 \times 2) = -8,0$.

В ходе интенсификации лечения нужно отметить не только улучшение клинической симптоматики – расширение физической активности до II ФК стенокардии (ходьба 500 м без остановки, подъем на 1-й этаж), но и снижение риска при расчете индекса Дюке более чем в 2 раза: с 16,45 до 8,0.

Таким образом, у нашего пациента достигнуты целевые показатели по всем 3 параметрам, рекомендуемым в ходе диспансерного наблюдения данного контингента больных [2, 3]: ЧСС в покое менее 60 и более 50 уд/мин, АД <130/80 мм рт. ст. и холестерин ЛПНП <1,4 ммоль/л. Важным результатом лечения является уменьшение ФК стенокардии до II и снижение прогностического индекса Дюке более чем в 2 раза – в зону среднего риска. Последовательно усиливающаяся длительная терапия по своей эффективности приравнена к хирургическим вмешательствам по реваскуляризации [4–6]. Кроме того, в современных рекомендациях подчеркивается, что достижение 3 ключевых параметров у пациентов с ХИБС гарантированно обеспечит сокращение числа обращений по поводу обострения ХИБС; снижение числа вызовов скорой медицинской помощи; уменьшение числа случаев и количества дней временной нетрудоспособности; уменьшение числа госпитализаций, в том числе по экстренным медицинским показаниям; снижение показателей смертности, в том числе внебольничной смертности [2, 3].

В случае заражения новой коронавирусной инфекцией и ухудшения симптомов ХИБС, появления симптомов нестабильности, изменений на ЭКГ, повышения уровня тропонина, нарушений локальной сократимости и снижения глобальной сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациента с тяжелым течением COVID-19, нуждающегося в лечении в условиях реанимационного отделения, необходима тщательная оценка целесообразности выполнения коронарной ангиографии (КАГ), поскольку в подавляющем большинстве подобных случаев

данные изменения не связаны со значимым обструктивным поражением коронарного русла или интракоронарным тромбозом [1]. Необходимость и сроки выполнения КАГ определяются по шкале GRASE (Global Registry of Acute Coronary Events), калькулятор по ссылке – <https://medical.ru/grace>.

С другой стороны, эксперты указывают, что высокая частота отсутствия обструктивного поражения коронарного русла по данным КАГ у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в сочетании с коронавирусной инфекцией и необходимость строгих противоэпидемических мер не должны служить ограничением для проведения КАГ пациенту с убедительными клиническими проявлениями заболевания [1]. Вместе с тем, в случае тяжелого течения COVID-19, наличия пневмонии, требующей наблюдения в условиях отделения реанимации, проведения респираторной поддержки, вероятность развития инфаркта миокарда I-го типа низка, и проведение КАГ, в большинстве случаев, нецелесообразно [1].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Рос. кардиол. журн. 2020; 25 (3): 3801. [Shliakhto E.V., Konradi A.O., Arutunov G.P. et al. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniu bolezney sistemy krovoobrashcheniya v kontekste pandemii COVID-19. Ros. kardiolog. zhurn. 2020; 25 (3): 3801 (in Russian).]
2. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Калинина А.М. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 26 октября 2017 г., N 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». М., 2017. <http://www.gnicpm.ru>; <http://rozniz.ru> [Boitsov S.A., Drapkina O.M., Kalinina A.M. et al. Organizatsiya provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzoslogo naseleniya. Metodicheskie rekomendatsii po prakticheskoi realizatsii prikaza Minzdrava Rossii ot 26 oktyabrya 2017 g., N 869n "Ob utverzhdenii poriyadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzoslogo naseleniya". Moscow, 2017. <http://www.gnicpm.ru>; <http://rozniz.ru> (in Russian).]
3. Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми, утвержденный Приказом Минздрава России от 29.03.2019 № 173н. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/> [Poriadok provedeniya dispansernogo nabludeniya za vzoslymi, utverzhdennyi Prikazom Minzdrava Rossii ot 29.03.2019 № 173n. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/> (in Russian).]
4. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2019. <https://scardio.ru/content/activities/2019/guide/KP-IBC-2019> [Klinicheskie rekomendatsii. Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdtsa. 2019. <https://scardio.ru/content/activities/2019/guide/KP-IBC-2019> (in Russian).]
5. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Рос. кардиол. журн. 2020; 25 (2): 37–57. [Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniu khronicheskogo koronarnogo sindroma. Ros. kardiolog. zhurn. 2020; 25 (2): 37–57 (in Russian).]
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020; 41 (Issue 3): 407–77.
7. Галлявич А.С. О новой классификации ишемической болезни сердца. Рос. кардиол. журн. 2020; 25 (2): 111–2. [Galiavich A.S. O novoi klassifikatsii ishemicheskoi bolezni serdtsa. Ros. kardiolog. zhurn. 2020; 25 (2): 111–2 (in Russian).]
8. Mark DB, Shaw L, Harrell FE et al. Prognostic Value of a Treadmill Exercise Score in Outpatients with Suspected Coronary Artery Disease. N Engl J Med 1991; 325: 849–53.
9. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R et al. Двойная антиагрегантная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. Рос. кардиол. журн. 2018; 23 (8): 113–63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Багисева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 000-0003-3668-1023

Булахова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, зав. 2-м кардиологическим отделением БУЗОО ККД, ассистент каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: sab.pro@mail.ru

Адырбаев Альберт Муратович – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром БУЗОО КМХД, ассистент каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: am.alik@mail.ru

Кочимов Роман Ширваниевич – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: romanchik1997@gmail.com

Inna A. Viktorova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Darya S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Natalia V. Bagisheva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 000-0003-3668-1023

Elena Yu. Bulakhova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Cardiology Dispensary, Omsk State Medical University. E-mail: sab.pro@mail.ru

Albert M. Adyrbayev – Cand. Sci. (Med.), Clinical Medical and Surgical Center, Omsk State Medical University. E-mail: am.alik@mail.ru

Roman S. Kochimov – Student, Omsk State Medical University. E-mail: romanchik1997@gmail.com

Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания

А.М. Алиева^{✉1}, И.И. Алмазова², Т.В. Пинчук¹, Е.В. Резник¹, А.М. Рахаев³, И.Г. Никитин¹

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

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

³ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской республике» Минтруда России, Нальчик, Россия

[✉]amisha_alieva@mail.ru

Аннотация

Фракталин (или хемокин CX3CL1) относится к семейству хемокинов и представляет собой белок с молекулярной массой 95 кДа, рассматривается в качестве маркера дисфункции эндотелия. Согласно имеющимся данным современных исследований, фракталин можно позиционировать как маркер активности воспалительных процессов разного генеза; как важный прогностический показатель при хронической сердечной недостаточности не только ишемической, но и неишемической этиологии и маркер контроля эффективности проводимого лечения у этой группы больных; как предиктор неблагоприятных исходов и показатель эффективности чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда, ценный прогностический маркер для больных со стабильной стенокардией (с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий), а также предиктор тромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. В настоящее время весьма перспективным является исследование возможностей медикаментозного воздействия на фракталин (CX3CL1) и его рецептор (CX3CR1) с целью патогенетической терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: фракталин, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, левый желудочек.

Для цитирования: Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186

Review

Fractalkin and cardiovascular disease

Amina M. Alieva^{✉1}, Ilda I. Almazova², Tatiana V. Pinchuk¹, Elena V. Reznik¹, Alik M. Rakhaev³, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

[✉]amisha_alieva@mail.ru

Abstract

Fractalkine (or chemokine CX3CL1) belongs to the chemokine family and is a protein with a molecular weight of 95 kDa, is considered as a marker of endothelial dysfunction. According to the available data of modern studies, fractalkine can be positioned as a marker of the activity of inflammatory processes of different genesis; as an important prognostic indicator in chronic heart failure of both ischemic and non-ischemic etiology and a marker for monitoring the effectiveness of the treatment in this group of patients; as a predictor of adverse outcomes and an indicator of the effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction, a valuable prognostic marker for patients with stable angina (with hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries), as well as a predictor of thrombotic and thromboembolic complications in atrial fibrillation. Currently, it is a highly promising to study drug effects on fractalkine (CX3CL1) and its receptor (CX3CR1) for the pathogenetic treatment of cardiovascular diseases.

Key words: fractalkine, atherosclerotic cardiovascular diseases, chronic heart failure, acute myocardial infarction, left ventricle.

For citation: Alieva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. et al. Fractalkin and cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) являются одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Эндотелиальная дисфункция является одним из основных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у больных с АССЗ. Известно, что множество биологически активных молекул экспрессируется в эндотелии и секретируется из него как в физиологических, так и в патофизиологических условиях. В связи с этим исследование различных маркеров эндотелиальной дисфункции представляется очень важным для оптимального ведения пациентов и оценки прогноза сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких маркеров эндотелиальной дисфункции является фракталин [2].

Фракталин (или хемокин CX3CL1) относится к семейству хемокинов и представляет собой многодоменный белок с молекулярной массой 95 кДа. Молекула фракталина состоит из внеклеточного N-концевого хемокинового домена, муциноподобного стержня, трансмембранного и внутриклеточного доменов [3].

Фракталин вырабатывается в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах, а также в жировой ткани. Существует две формы фракталина – фиксированная и растворимая. Исходно синтезируется внутриклеточный предшественник фракталина массой 50–75 кДа, который быстро гликозилируется, образуя гликопротеин массой 95–100 кДа, и транспортируется на поверхность

клетки [4]. Фиксированная форма локализуется на мембране эндотелиальных клеток, выполняя функцию молекулы адгезии. При высвобождении хемокинового домена образуется растворимая форма массой 85 кДа, состоящая из 76 аминокислот, которая имеет хемоаттрактантное действие в отношении лейкоцитов, экспрессирующих рецептор фракталина [3].

Хемокины (цитокины) играют значимую роль в патогенезе атеросклеротического процесса [5, 6]. Воспалительные цитокины вырабатываются главным образом моноцитами и лимфоцитами, а также эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками после стимуляции медиаторами воспаления или токсинами. Они поддерживают воспалительный процесс в сосудистой стенке, активируя лейкоциты, вызывая направленный хемотаксис, способствуя адгезии их к эндотелию, а также вызывают локальную вазоконстрикцию и процессы ремоделирования сосудистой стенки [7].

Представитель семейства хемокинов фракталин играет важную роль в развитии атеросклероза и, как следствие, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Регуляция синтеза фракталина эндотелиальными клетками происходит посредством фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ)-1, липополисахаридов и интерферона- γ , которые стимулируют экспрессию фракталина, а также подавляющих его экспрессию факторов, таких как гипо-

ксия, растворимая форма рецептора ИЛ-6, 15-дезоксиг-12,14-простагландин J₂ [8].

На ранних стадиях атерогенеза окисленная форма липопротеинов низкой плотности стимулирует экспрессию фракталинов эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудистой стенки. Фракталин инициирует хемотаксис и адгезию моноцитов в зоне атеросклеротического поражения, процесс, которому способствует воздействие Р-селектина, экспрессируемого активированными тромбоцитами [9].

В ряде исследований показано, что фракталин оказывает антиапоптотическое действие на гладкомышечные клетки и моноциты, потенцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, что является одним из существенных факторов формирования стенозирующих процессов при атеросклерозе [10, 11]. Клетки эндотелия и моноциты секретируют матриксные металлопротеиназы (ММП). При атеросклерозе происходит увеличение концентрации ММП-2 и одновременно усиление экспрессии ММП-9 как в гладкомышечных клетках, так и в макрофагах, что вызывает деградацию внеклеточного матрикса базальной мембраны сосудистой стенки, облегчает их миграцию в интиму и, следовательно, способствует формированию атеросклеротической бляшки. Чрезмерная протеолитическая активность ММП делает бляшку более уязвимой и склонной к дестабилизации [12].

На более поздних стадиях атеросклеротического процесса фракталин потенцирует неангиогенез и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [13].

Таким образом, фракталин участвует практически во всех звеньях атеросклеротического процесса, а также вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Перечисленные факты свидетельствуют о том, что ось фракталин – его рецептор (CX3CL1/CX3CR1) может быть важной перспективной терапевтической мишенью при лечении АССЗ [14].

Известно, что хемокины играют важную роль также в процессах ремоделирования миокарда, развитии кардиофиброза и других патологических процессов, приводящих к хронической сердечной недостаточности (ХСН) при разных ССЗ. Установлено, что увеличение уровня хемокинов имеет корреляционную зависимость с клиническими проявлениями ХСН и неблагоприятным прогнозом у этой группы пациентов [5].

В ряде исследований повышенные сывороточные уровни фракталинов (CX3CL1) были ассоциированы со стенозом сонной артерии [15], нестабильной стенокардией [16], систолической сердечной недостаточностью (СН) [17], аневризмой брюшной аорты [18] и хроническими обструктивными заболеваниями легких, связанными с ССЗ [19]. Высокие уровни фракталинов являлись маркером тяжести течения заболевания и предиктором худшего прогноза.

Wanling Xuan и соавт. [20] предположили, что функциональное ингибирование фракталинов приводит к кардиопротективному эффекту. На мышинных моделях СН и инфаркта миокарда (ИМ) было обнаружено, что экспрессия этого хемокина в несостоятельном миокарде мышей усиливается. Данные исследователей свидетельствуют о том, что экспрессия хемокина положительно коррелирует с ухудшением фенотипов СН, в частности с уменьшением фракции укорочения левого желудочка (ЛЖ), измеренного при эхокардиографии, легочным застоем, измеренным отношением массы легких к массе тела, и более высокими значениями уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP). На основании этих данных авторы пришли к выводу, что индукция фракталинов тесно связана с прогрессированием дисфункции ЛЖ. Дальнейший эксперимент показал, что воздействие растворимого фракталинов увеличивает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), предсердного натрийуретического пептида в кардиомиоци-

тах, молекул клеточной адгезии (ICAM-1) в эндотелиальных клетках и ММП-9, проколлагена I типа и трансформирующего ростового фактора β в фибробластах. В условиях *in vitro* введение нейтрализующих хемокин антител ослабляло биологическое действие фракталинов. *In vivo* лечение фракталинов-нейтрализующими антителами уменьшало прогрессирующее снижение фракции укорочения ЛЖ. Кроме того, через 3 нед после ИМ у мышей, получавших нейтрализующие антитела, наблюдались уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ (оцениваемое по отношению массы сердца к массе тела), меньший размер зоны инфаркта и снижение активности ICAM-1 сосудистого эндотелия по сравнению с группой мышей, не получавших антитела. Введение фракталинов-нейтрализующих антител привело к уменьшению степени гипертрофии ЛЖ, уменьшению его диаметра, снижению выраженности периваскулярного и миокардиального фиброза, а также снижению отношения массы легких к массе тела. В исследовании также показано, что митогенактивируемая протеинкиназа р38 способствует активации хемокина в кардиомиоцитах; ингибирование р38 блокирует негативное влияние растворимого фракталинов *in vitro*. В эндотелиальных клетках экспрессия фракталинов индуцировалась фактором некроза опухоли- α и окислительным стрессом [20].

B. Richter и соавт. [17] оценивали прогностическую значимость фракталинов при СН. Уровни фракталинов в плазме были определены у 349 пациентов с систолической СН (средний возраст пациентов 75 лет, 66% мужчин). В течение медианного периода наблюдения 4,9 года (межквартильный интервал 4,6–5,2) умерли 55,9% больных. Фракталин был значимым предиктором смертности от всех причин ($p < 0,001$) с коэффициентом риска 2,78 (95% доверительный интервал – ДИ 1,95–3,95) для третьего по сравнению с первым тертилем. Эта связь оставалась значимой после многопараметрической коррективной демографических показателей, клинических прогностических переменных и уровня N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа – NT-proBNP ($p = 0,008$). Прогностическая ценность фракталинов достоверно не различалась у пациентов с ишемической и неишемической этиологией СН ($p = 0,79$). Прогностическая значимость тертилей фракталинов не была существенно изменена тертилями NT-proBNP ($p = 0,18$), но была более выраженной в первом и третьем тертиле NT-proBNP. Фракталин показал себя как независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,015$). Уровни фракталинов были значительно ниже у пациентов, получавших терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ($p < 0,001$). Таким образом, циркулирующий фракталин с его провоспалительным и иммуномодулирующим эффектами показал свою значимость как независимый предиктор смертности у пациентов с СН. Полученные данные позволяют сделать вывод, что помимо NT-proBNP фракталин улучшает прогнозирование риска при СН и, следовательно, может способствовать выявлению пациентов высокого риска, нуждающихся в особом наблюдении.

Исследование С. Ji и соавт. [11] было направлено на изучение изменений уровня растворимого фракталинов в плазме крови пациентов с ХСН. В исследование были включены 96 пациентов с ХСН и 45 здоровых пациентов. Уровни фракталинов в плазме, BNP и ИЛ-18 определяли в 1-й день госпитализации пациентов, также проводилось эхокардиографическое исследование с определением фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Уровни фракталинов, BNP и ИЛ-18 в плазме крови у больных с ХСН были значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Концентрации фракталинов и BNP увеличивались в зависимости от стадии СН, классифицированной по классификации NYHA ($p < 0,05$). Не было статистических различий между всеми группами ХСН, классифицированными по этиологии ($p > 0,05$). Уровень плазменного фракталинов в группе с ХСН положительно коррели-

рвал с BNP ($r=0,441$, $p<0,001$) и ИЛ-18 ($r=0,592$, $p<0,001$). Анализ показал, что площадь под значениями кривой фракталкина, BNP и ИЛ-18 составляла 0,885 (95% ДИ 0,810–0,960, $p<0,001$), 0,889 (95% ДИ 0,842–0,956, $p<0,001$) и 0,878 (95% ДИ 0,801–0,954, $p<0,001$) соответственно.

Российскими учеными проведено исследование по изучению изменения уровня фракталкина у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и стадии заболевания [21]. Были обследованы 340 человек, из них 280 пациентов с ХСН разделены на группы в зависимости от ФВ ЛЖ (с сохраненной и сниженной ФВ) и стадии заболевания (с I по III стадию заболевания). Исследователями констатировано повышение уровня фракталкина у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и со сниженной ФВ по сравнению с контрольной группой. Отмечена достоверная обратная корреляционная зависимость уровня фракталкина и ФВ. В группе пациентов с ХСН IIБ + III стадии наблюдалось статистически значимое повышение показателей изучаемого хемокина по сравнению с пациентами с I по IIА стадию заболевания [21].

По данным Н.А. Лопиной и соавт. [22], у больных с ишемической болезнью сердца как с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, так и без него отмечено достоверное повышение концентрации фракталкина по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). В подгруппе больных с ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий статистически значимо повышен уровень фракталкина по сравнению с подгруппой пациентов без гемодинамически значимого стеноза артерий ($p<0,05$). При диффузном поражении сосудов показатели фракталкина статистически значимо выше, чем у лиц без данных изменений венечных артерий ($p<0,05$).

Недавно были представлены данные о роли фракталкина в разрыве атеросклеротической бляшки, ремоделировании и дисфункции сердца. В своем исследовании К. Yao и соавт. [23] оценили изменения фракталкина в сыворотке у пациентов с острым ИМ (ОИМ) с подъемом сегмента ST и влияние чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на его уровень. В исследование были включены 2 группы больных: 40 человек с ОИМ с подъемом сегмента ST и 40 – со стабильной стенокардией напряжения. В каждой из этих групп 20 пациентам проведено ЧКВ. В группе больных с ОИМ уровень фракталкина был статистически достоверно более высоким, чем в группе больных со стабильной стенокардией напряжения. В обеих группах больных ЧКВ привело к быстрому снижению хемокина в течение первых суток. В подгруппе больных с ОИМ и стабильной стенокардией, не подвергшихся ЧКВ, уровень фракталкина показал небольшое снижение в первые 24 ч. Уровень растворимого фракталкина через 30 дней наблюдения положительно коррелировал с уровнем NT-proBNP ($r=0,490$, $p=0,014$). Таким образом, ЧКВ у больных с ОИМ и стабильной стенокардией приводит к снижению уровня фракталкина, причем в группе ОИМ наблюдалась более выраженная динамика. Помимо прочего через месяц после госпитализации отмечалась положительная корреляция с уровнем BNP и проявлениями СН.

Весьма интересны данные исследования по оценке прогностической значимости хемокинов плазмы CCL2 (монокитарный хемотаксический протеин-1), CXCL4 (тромбоцитарный фактор-4) и CX3CL1 (фракталкин) и их связи со шкалой оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий (CHADS2) [2]. Плазменный уровень CCL2, CXCL4 и CX3CL1 был измерен у 441 больного с фибрилляцией предсердий (59% мужчин, средний возраст 75 лет, у 12% больных диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, 99% получали варфарин). Длительность наблюдения составила 25 мес. У 55 (6%) пациентов были отмечены неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. У пациентов, уровень фракталкина (хемокин CX3CL1) которых находился в самом низком



Бозенекс®

МНН Бозентан

путь свободен

Способствует улучшению ключевых гемодинамических параметров и толерантности больных к физическим нагрузкам*

Пролонгирует время до клинического ухудшения*

Позитивно влияет на качество жизни**



* данные из инструкции по медицинскому применению

** 5.Keogh, et al. J Heart Lung Transplant 2007 (VITAL).

Реклама. РУ ЛП-004208 21.03.2017 г. Отпускается по рецепту врача.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ, МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

квартиле ($\leq 0,24$ нг / мл), отмечено меньшее количество неблагоприятных событий ($p=0,02$). В регрессионном анализе Кокса уровни CX3CL1 $> 0,24$ нг/мл (отношение рисков 2,8, 95% ДИ 1,02–8,2, $p=0,045$) и возраст ($p=0,042$) показали независимую связь с неблагоприятными исходами. Уровень фракталкина имел прямую корреляционную связь с количеством баллов шкалы CHADS2 ($p=0,009$). Не было отмечено связи между уровнями CXCL4 и CCL2 в плазме и неблагоприятными событиями [2].

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные позволяют рассматривать фракталкин как значимый лабораторный показатель при различных патологических процессах и заболеваниях сердечно-сосудистой системы: как маркер активности воспалительных процессов разной этиологии; как важный прогностический показатель при СН не только ишемического, но и неишемического генеза и маркер контроля эффективности проводимой терапии у этой группы пациентов; как предиктор неблагоприятных исходов и показатель эффективности ЧКВ у больных с ОИМ, ценный прогностический маркер для пациентов со стабильной стенокардией (с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий), а также предиктор тромботических и тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии. В настоящее время перспективным представляется исследование возможностей терапевтического воздействия на фракталкин (CX3CL1) и его рецептор (CX3CR1) с целью патогенетической терапии ССЗ.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№ госрегистрации НИРАААА-А18-118040390145-2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Cherepanov D, Bentley TGK, Hsiao W et al. Real-world Cardiovascular Disease Burden in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Comprehensive Systematic Literature Review. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (3): 459–73. DOI: 10.1080/03007995.2017.1401529
- Guo Y, Apostolakis S, Blann AD, Lip GYH. Plasma CX3CL1 Levels and Long-Term Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation: The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38 (3): 204–11. DOI: 10.1159/000365841
- Кухтина Н.Б., Арефьева Т.И., Рулева Н.Ю. и др. Пептидные фрагменты хемокинового домена фракталкина: влияние на миграцию моноцитов человека. *Биоорганич. химия*. 2012; 38 (6): 660–6. [Kukhtina N.B., Aref'eva T.I., Ruleva N.Yu. et al. Peptidnye fragmenty khemokinovogo domena fraktalkina: vliyanie na migratsiiu monotsitov cheloveka. *Biorganich. khimiia*. 2012; 38 (6): 660–6 (in Russian).]
- Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP et al. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem* 2001; 276: 37993–8001.

- Hildemann SK, Schulz C, Fraccarollo D et al. Fractalkine Promotes Platelet Activation and Vascular Dysfunction in Congestive Heart Failure. *Thromb Haemost* 2014; 111 (4): 725–35. DOI: 10.1160/TH13-08-0640
- Skoda M, Stangret A, Szukiewicz D. Fractalkine and Placental Growth Factor: A Duet of Inflammation and Angiogenesis in Cardiovascular Disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018; 39: 116–23. DOI: 10.1016/j.cytogr.2017.12.001
- Mizutani N, Sakurai T, Shibata T et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine. *J Immunol* 2007; 179 (11): 7478–87.
- Imazumi T, Yoshida H, Satoh K. Regulation of CX3CL1/fractalkine expression in endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 15–21.
- Schulz C, Schäfer A, Stolla M et al. Chemokine fractalkine mediates leukocyte recruitment to inflammatory endothelial cells in flowing whole blood: a critical role for P-selectin expressed on activated platelets. *Circulation* 2007; 116: 764–73.
- Liu H, Jiang D, Zhang S, Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 17–24.
- Ji CL, Nomi A, Li B et al. Increased Plasma Soluble Fractalkine in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance. *Int Heart J* 2019; 60 (3): 701–7. DOI: 10.1536/ihj.18-422
- Butoi ED, Gan AM, Manduteanu I et al. Cross talk between smooth muscle cells and monocytes/activated monocytes via CX3CL1/CX3CR1 axis augments expression of pro-atherogenic molecules. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 2026–35.
- Apostolakis S, Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 1251–6.
- Zhou JJ, Wang YM, Lee VWS et al. DEC205-DC Targeted DNA Vaccine Against CX3CR1 Protects Against Atherosclerosis in Mice. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0195657. DOI: 10.1371/journal.pone.0195657
- Stolla M, Pelisek J, von Brühl ML et al. Fractalkine is expressed in early and advanced atherosclerotic lesions and supports monocyte recruitment via CX3CR1. *PLoS ONE* 2012; 7: e43572.
- Li J, Guo Y, Luan X et al. Independent roles of monocyte chemoattractant protein-1, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted and fractalkine in the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques. *Circ J* 2012; 76: 2167–73.
- Richter B, Koller L, Hohensinner PJ et al. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1220–7.
- Patel A, Jagadeesham VP, Porter KE et al. Characterisation of fractalkine/CX3CL1 and fractalkine receptor (CX3CR1) expression in abdominal aortic aneurysm disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 20–7.
- Rius C, Company C, Piqueras L et al. Critical role of fractalkine (CX3CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. *Thorax* 2013; 68: 177–86.
- Wanling Xuan, Yulin Liao, Baihe Chen et al. Detrimental Effect of Fractalkine on Myocardial Ischemia and Heart Failure. *Cardiovasc Res* 2011; 92 (3): 385–93. DOI: 10.1093/cvr/cvr221
- Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. и др. Уровень фракталкина при хронической сердечной недостаточности различной степени тяжести. *Кардиология*. 2018; 58 (8S): 54–7. DOI: 10.18087/cardio.2473 [Polunina E.A., Voronina L.P., Sevostyanova I.V. et al. Fractalkine level in chronic heart failure of varying severity. *Cardiology*. 2018; 58 (8S): 54–7. DOI: 10.18087/cardio.2473 (in Russian).]
- Лопина Н.А., Журавлева Л.В. Уровни фракталкина и асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2016; 2 (3): 11–7. [Lopina N.A., Zhuravleva L.V. Levels of fractalkin and asymmetric dimethylarginine in patients with ischemic heart disease depending on the presence of diabetes of the 2nd type and character of damage of coronary arteries. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2016; 2 (3): 11–7. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-11-17 [(in Russian).]
- Yao K, Zhang S, Lu H et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2015; 26 (6): 516–20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000273

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алиева Амина Магомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru

Алмазова Илья Исмаиловна – канд. мед. наук, врач-преподаватель ФГБУ НИИП ТПМ. E-mail: almazovai@rambler.ru

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, рук. экспертного состава ФКУ «Главное бюро МСЭ по КБР». E-mail: alikrahaev@yandex.ru

Никитин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Amina M. Alieva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru

Ilda I. Almazova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: almazovai@rambler.ru

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com

Alik M. Rakhaev – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic. E-mail: alikrahaev@yandex.ru

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Возможности реперфузионной терапии пациентов с острым инфарктом миокарда

Е.В. Хоролец[✉], С.В. Шлык

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

[✉]kata_maran@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить клинико-лабораторную характеристику пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в зависимости от тактики ведения.

Материалы и методы. Включены 133 больных с диагнозом ОИМпST. Оценивали клинико-лабораторную характеристику при госпитализации, в динамике стационарного лечения. Прогноз госпитальной летальности пациентов рассчитывали по шкале GRACE. Все пациенты с ОИМпST разделены на группы медикаментозной терапии, чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), тромболитической терапии. Статистическая обработка с применением программ Statistica 10.0 for Windows.

Результаты. Возраст пациентов с ОИМпST в группе ЧКВ моложе, чем у больных с медикаментозной ($p < 0,05$) и тромболитической терапией ($p < 0,05$). Наименьшим риском госпитальной летальности по шкале GRACE обладали пациенты группы ЧКВ. Уровень мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) у больных с ОИМпST сохранялся высоким в течение госпитального этапа лечения. Уровень стимулирующего фактора роста (ST2) при выписке из стационара снижались до референтных значений. Более 90% пациентов с ОИМпST получали двойную дезагрегантную, антикоагулянтную терапию, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы независимо от тактики ведения.

Заключение. Тактика ведения ОИМпST отражает прогноз пациентов. Уровень NTproBNP и ST2 увеличатся в 1-е сутки заболевания. Выполнение ЧКВ приводит к снижению значений ST2 до нормальных, что отражает улучшение прогноза.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузионная терапия.

Для цитирования: Хоролец Е.В., Шлык С.В. Возможности реперфузионной терапии пациентов с острым инфарктом миокарда. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200182

Original Article

Possibilities of reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction

Ekaterina V. Khorolets[✉], Sergey V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

[✉]kata_maran@mail.ru

Abstract

Aim. To study the clinical and laboratory characteristics of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) depending on management tactics.

Materials and methods. 133 patients with a diagnosis of STEMI were included. We evaluated the clinical and laboratory characteristics of hospitalization, in the dynamics of inpatient treatment. The prognosis of hospital mortality of patients was calculated on the GRACE scale. All patients with STEMI are divided into groups of drug therapy, percutaneous coronary intervention (PCI), and thrombolytic therapy (TLT). Statistical processing with application programs Statistica 10.0 for Windows.

Results. The age of STEMI patients in the PCI group is younger than in patients with drug therapy ($p < 0.05$) and TLT ($p < 0.05$). Patients in the PCI group had the lowest risk of hospital fatality on the GRACE scale. The level of NTproBNP in patients with STEMI remained high during the hospital stage of treatment. The level of ST2 at discharge from the hospital decreased to reference values. More than 90% of patients with STEMI received double disaggregant, anticoagulant therapy, and blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, regardless of management tactics.

Conclusion. The management of STEMI reflects the prognosis of patients. The level of NTproBNP and ST2 will increase in the first day of the disease. Performing a PCI reduces ST2 values to normal values, which reflects an improvement in the forecast.

Key words: acute myocardial infarction, reperfusion therapy.

For citation: Khorolets E.V., Shlyk S.V. Possibilities of reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200182

Прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) обусловлен тактикой ведения, возможностью выполнения догоспитальной тромболитической терапии (ТЛТ), чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Вторым важным фактором является время первого медицинского контакта до выполнения реперфузионной терапии больным с ОИМпST. Пациента необходимо доставить в стационар для первичного ЧКВ в первые 120 мин, в ангиографическую лабораторию. Если ожидаемое время более 120 мин, оценивают возможность выполнения ТЛТ на догоспитальном этапе. Быстрая реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии первичным ЧКВ или ТЛТ с последующим ЧКВ является основой лечения ОИМпST. По данным исследования Comparison of Primary Angioplasty and Pre-hospital Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) не получено статистически значимых различий по конечным точкам: смерть, рецидив острого инфаркта миокарда (ОИМ) и инсульт. В первые 3 ч ОИМ нет преимуществ стратегий медикаментозной репер-

фузии или ЧКВ, у больных после 3 ч развития ОИМпST приоритет имеет коронарная ангиопластика [1]. При снижении сегмента ST по данным электрокардиограммы (ЭКГ) на 50% и более через 60–90 мин после введения тромболитика тромболизис считается эффективным. При безуспешной ТЛТ пациента направляют на спасительное ЧКВ [2]. Отсроченное ЧКВ выполняется при эффективной ТЛТ через 3–24 ч после введения тромболитика. По данным исследования Analysis of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regime (ASSENT-4), ранние ЧКВ ассоциируются с увеличением развития геморрагических инсультов, а при позднем ЧКВ увеличивается риск повторной ишемии миокарда и рецидивов ИМ [3].

Возраст является одним из весомых факторов, влияющих на прогноз пациентов с ОИМ [4]. Несмотря на проведение реваскуляризации, летальность больных старческого возраста остается высокой при ОИМпST по сравнению с молодыми пациентами [5]. Данные метаанализа Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolysis

(REACT) подтверждают, что спасительное ЧКВ у пациентов ≥ 75 лет имеет преимущества по сравнению с тромболизом и медикаментозной терапией (МТ) [6]. Целесообразно проведение спасительного ЧКВ (рекомендация IA) для пациентов с ОИМ независимо от возраста [7].

Комплексная оценка клинической и лабораторной характеристики пациентов на госпитальном этапе предопределяет прогноз пациентов. Мониторинг лабораторных маркеров сердечной недостаточности (СН) в течение госпитализации пациентов с ОИМ позволяет оценить прогноз. Маркером нейрорегуляторной активации является мозговой натрийуретический пептид (NTproBNP) в развитии ОИМ [8]. Ишемия миокарда способствует увеличению синтеза NTproBNP, который определяет развитие СН, выживаемость у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [9]. Уровень одного из современных лабораторных маркеров – стимулирующего фактора роста (ST2), не зависит от пола пациента, индекса массы тела (ИМТ), наличия сопутствующих заболеваний. Увеличение значений ST2 отражает высокий риск развития неблагоприятных исходов в популяции, а также риск смерти, госпитализации у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10].

Цель исследования – изучить клинко-лабораторную характеристику пациентов с ОИМпСТ в зависимости от тактики ведения.

Материалы и методы

В исследование включены 133 больных с диагнозом ОИМпСТ. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2007 г.), диагноз ОИМпСТ подтвержден на основании клиники, динамики ЭКГ и лабораторных значений кардиоспецифических маркеров: тропонина I, креатининфосфокиназы (КФК), МВ-КФК.

Критерии включения: ОИМпСТ в 1-е сутки от начала заболевания, возраст 45 лет и старше, артериальная гипертензия, острая СН (ОСН) по классификации T. Killip II–IV степени.

Критерии исключения: сахарный диабет, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, женщины фертильного возраста, известные онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные заболевания.

Оценивали объективные данные: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое (ДАД), ИМТ. Лабораторные данные: биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСЛ), мочевины, креатинина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD EPI, данные липидограмм, маркеры некроза миокарда. Инструментальные методы: ЭКГ в динамике лечения, эхокардиография.

Уровень NTproBNP определяли в плазме иммунометрическим методом с использованием реактивов иммунодиагностических продуктов VITROS. Уровень ST2 определяли в плазме иммуноферментным методом (с помощью тест-систем фирмы Presage ST2 Assay Critical Diagnostics, UC). Всем пациентам с ОИМпСТ проводились клиническое, лабораторное и инструментальное обследования на визите госпитализации и при выписке из стационара. Забор крови у больных выполнялся при поступлении до начала госпитального лечения и в день выписки. Пациенты разделены на группы, в зависимости от тактики ведения: получившие догоспитальную ТЛТ, ЧКВ, МТ.

Учитывая шкалу Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), рассчитывали прогноз госпитальной летальности пациентов: <126 баллов – низкий риск ($<2\%$) госпитальной летальности; $126–154$ балла – средний риск ($2–5\%$); >154 баллов – высокий риск ($>5\%$), а также летальность в течение 6 мес после ОИМ [11]. В шкале GRACE используют клинко-инструментальные критерии: возраст, класс ОСН по классификации T. Killip (1967 г.), регистрация остановки сердца, определение ЧСС, САД, оценка сегмента ST по дан-

ным ЭКГ, уровень креатинина в крови, концентрация маркеров некроза миокарда.

Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ Statistica 10.0 for Windows. Статистические различия оценивали с помощью непараметрических критериев: Уилкоксона и Манна–Уитни. С целью оценки зависимостей между переменными использовали метод вычисления коэффициентов корреляции Спирмена. Количественные данные представлены в виде средних значений $M \pm \sigma$. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Своевременная реперфузионная терапия ОИМпСТ является залогом благоприятного прогноза и качества жизни пациентов. При этом в реальной клинической практике выбор реперфузии обусловлен рядом факторов: временем от начала заболевания, возможностью в короткий срок доставить пациента в отделение хирургического лечения, наличием сопутствующих заболеваний, согласия пациента на проведение медицинских вмешательств. Пациенты, включенные в исследование, разделены на группы в зависимости от тактики ведения ОИМпСТ: ТЛТ, ЧКВ, контрольную группу составили пациенты МТ. Современная МТ пациентов с ОИМпСТ направлена на достижение целевого уровня показателей гемодинамики, липидного и углеводного обмена, а также коррекции факторов риска, влияющих на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12].

Во все изучаемые группы пациентов с ОИМпСТ преимущественно включены мужчины:

- 1) в группе МТ – 73,8% мужчин и 26,2% женщин;
- 2) ЧКВ – 81,8% мужчин и 18,2% женщин;
- 3) ТЛТ – 69% мужчин и 31% женщин.

По гендерному критерию во всех группах сопоставимо число мужчин и женщин ($p > 0,05$).

Причинами отказа от ТЛТ у изучаемых больных с ОИМпСТ являются позднее обращение пациентов за медицинской помощью, наличие недавно перенесенных оперативных вмешательств, у пациентов с кардиогенным шоком на догоспитальном этапе выполнялась пункция подключичной артерии. У женщин наличие сопутствующих заболеваний – причина отказа от выполнения коронарографического исследования. После выполнения коронарографии принималось решение о выполнении ЧКВ или необходимости аортокоронарного шунтирования.

Известно, что при небольшом объеме некроза – 15–20% массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) глобальная функция сердечной мышцы остается сохраненной за счет увеличения сократительной способности неповрежденного миокарда. При поражении миокарда ЛЖ более 25% возможно развитие СН. Повреждение более 35% массы миокарда ЛЖ приводит к развитию отека легких, кардиогенного шока. Необходимо отметить, что ЧКВ эффективнее ТЛТ при кардиогенном шоке в первые 36 ч от начала развития ОИМ и при выполнении ангиопластики не позднее 18 ч от начала развития ОСН. При развитии тяжелой СН, отека легких, желудочковых аритмий, рецидивирующей ишемии миокарда через 12–24 ч от начала ОИМ рекомендовано проведение первичного ЧКВ.

У больных с ОИМпСТ зависимость от степени ОСН по T. Killip в группе МТ: Killip II – 73,8%, III – 13,9%, IV – 12,3%; группе ЧКВ: Killip II – 94,5%, IV – 5,5%; группе догоспитальной ТЛТ: Killip II – 69,2%, III – 7,7%, IV – 23,1%. В группе ЧКВ у пациентов с ОИМпСТ отек легких и кардиогенный шок развивались реже на госпитальном этапе наблюдения.

В табл. 1 представлена клинко-лабораторная характеристика пациентов с ОИМпСТ в зависимости от тактики ведения. Средний возраст пациентов с ОИМпСТ с ЧКВ статистически значимо моложе, чем в группе пациентов МТ ($p < 0,05$) и ТЛТ ($p < 0,05$); пациенты в группе МТ и после ТЛТ сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОИМпST в зависимости от тактики ведения

Показатель	MT (n =65)	ТЛТ (n=13)	ЧКВ (n=55)	P		
				MT и ТЛТ	MT и ЧКВ	ЧКВ и ТЛТ
Возраст, лет	65,92±1,42	66,07±2,99	56,81±1,47	>0,05	<0,05	<0,05
Шкала GRACE, баллы	175,76±4,19	181,61±7,32	151,83±3,44	>0,05	<0,05	<0,05
САД, мм рт. ст.	134,98±3,92	129,23±8,60	139,63±3,25	>0,05	>0,05	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	80,78±2,02	79,61±4,10	84,54±1,87	>0,05	>0,05	>0,05
ЧСС, уд/мин	83,45±2,59	83,23±4,34	83,09±2,27	>0,05	>0,05	>0,05
ИМТ, кг/м ²	29,33±0,46	31,80±1,12	29,01±0,41	<0,05	>0,05	<0,05
Объем талии, см	90,87±1,17	97,30±3,55	88,43±0,95	<0,05	>0,05	<0,05
АСТ, ЕД/л	78,64±7,69	98,41±8,21	95,17±6,98	>0,05	>0,05	>0,05
АЛТ, ЕД/л	48,72±10,05	40,33±7,06	44,18±6,13	>0,05	>0,05	>0,05
КФК, ЕД/л	315,46±56,36	325,66±38,18	333,01±19,89	>0,05	>0,05	>0,05
МВ-КФК, ЕД/л	83,76±12,17	52,75±11,03	42,96±9,87	>0,05	<0,05	>0,05
Тропонин I, нг/мл	7,87±1,47	13,05±3,47	19,38±2,92	>0,05	<0,05	>0,05
Мочевина, ммоль/л	8,28±1,54	6,70±0,47	6,25±0,30	>0,05	>0,05	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	87,07±5,03	87,91±6,94	80,24±3,54	>0,05	>0,05	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,69±3,21	75,41±6,25	87,04±3,14	>0,05	<0,05	>0,05

По данным литературы, увеличение возраста и наличие сахарного диабета являются предиктором поздней госпитализации [13]. Известно, что среднее время от начала развития ОИМ до госпитализации больных старше 75 лет в клинической практике больше, чем в рандомизированных исследованиях: 4,7 ч против 2,1 ч. Выполнения реперфузии у больных с ОИМпST старческого возраста в клинической практике меньше, чем у пациентов более молодого возраста [14, 15]. Возможность выполнения реперфузионных мероприятий ограничена у пациентов старческого возраста, так как они имеют особенное восприятие боли, отсутствие типичного ангинозного приступа, что приводит к позднему обращению за медицинской помощью. Затруднение установки диагноза ОИМ у больных старшего возраста обусловлено изменением ЭКГ: полная блокада левой ножки пучка Гиса – 33,8% пациентов старше 85 лет и 5% пациентов моложе 65 лет; перенесенный ранее ОИМ. Задержка госпитализации связана с когнитивными нарушениями, сопутствующими заболеваниями и социальными проблемами [16].

У пациентов с ОИМ по данным различных шкал оценивался риск госпитальной летальности в течение 30 дней, 3 и 6 мес, 1 года. При оценке госпитальной летальности по шкале GRACE в общей характеристике число пациентов с ОИМпST высокого риска составляет 60,9%, среднего – 30,8%, низкого – 8,3%. При риске летальности через 6 мес увеличится число пациентов высокого риска до 94,8% и среднего риска – всего лишь 5,2%. При оценке госпитальной летальности пациентов по шкале GRACE в группу MT включены преимущественно больные с ОИМпST высокого риска – 70,7% и среднего – 29,3%; в группе ЧКВ: большинство высокого риска – 43,6%, среднего – 36,4%, низкого – 20,0%; в группе ТЛТ: пациенты высокого риска – 84,6% и среднего – 15,4%. Расчет 6-месячной летальности пациентов с ОИМпST в группе MT и после ТЛТ: 100% имели высокий риск, а у больных после ЧКВ: высокий риск – 87,3%, средний – 12,7%.

Так большинство пациентов с ОИМпST после реперфузионной терапии составили группу низкого и среднего риска госпитальной летальности по шкале GRACE; только 12,7% больных после ЧКВ имели средний риск 6-месячной летальности.

По данным авторов, выявлены дополнительные факторы: наличие в анамнезе инсульта и инфаркта миокарда, ОН и остро почечного повреждения, которые ассоциированы с летальностью больных с ОКС и исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Для пациентов с ЧКВ указанные факторы являются более эффективными в прогнозе, чем шкала GRACE [17].

Общая смертность при ОИМпST – 15–25%, при этом 1/2 фатальных исходов развивается в первые 2 ч заболевания, проявляясь желудочковыми тахикардиями. Использование ТЛТ, ЧКВ, ацетилсалициловой кислоты (АСК) позволило снизить 30-дневную летальность до 6–8%.

В нашем исследовании госпитальная летальность в общей группе пациентов с ОИМпST составила 5,3%, при этом в группе MT – 7,7%, ЧКВ – 3,6%, в группе успешной ТЛТ госпитальных летальных исходов не было. Необходимо отметить, что летальный исход в группе без реперфузионной терапии обусловлен: 6,2% – кардиогенным шоком, 1,5% – отеком легких; в группе ЧКВ: 1,8% – кардиогенным шоком, 1,8% – нарушением ритма.

При анализе гемодинамики пациентов с ОИМпST (см. табл. 1) уровни САД, ДАД, ЧСС в изучаемых группах сопоставимы ($p > 0,05$). Группа пациентов после ТЛТ имели ИМТ и объем талии статистически значимо выше, чем в группе MT ($p < 0,05$) и после ЧКВ ($p < 0,05$). При изучении биохимической картины пациенты с ОИМпST в анализируемых группах не отличаются по уровню АСТ, АЛТ, КФК, креатинина ($p > 0,05$). При этом наибольшее значение СКФ имеют пациенты после ЧКВ. Максимальный уровень МВ-КФК выявлен у больных после MT в отличие от пациентов после ЧКВ ($p < 0,05$).

Уровень тропонина I отражает объем повреждения миокарда при ОИМ. В нашем исследовании максимальный уровень тропонина I выявлен в группе после ЧКВ, что статистически значимо выше, чем в группе MT. Значения тропонина I не отличаются в группе ТЛТ и ЧКВ ($p > 0,05$). Проанализировав клинико-лабораторную характеристику, необходимо отметить, что пациенты после ЧКВ моложе, объем повреждения миокарда подтвержден поздним маркером некроза миокарда – тропонином I.

Таким образом, максимальный уровень МВ-КФК выявлен у пациентов MT, что отражает объем повреждения миокарда, а наибольший уровень тропонина I рассчитан у пациентов с ЧКВ и обусловлен более поздним временным промежутком от начала заболевания.

Важно оценить прогноз пациентов с ОИМпST на госпитальном этапе лечения и выбрать своевременную тактику ведения больных. В настоящее время основными биомаркерами для оценки СН являются натрийуретические пептиды. При этом существует большое количество факторов, влияющих на изменение уровня NTproBNP [18].

В общей группе больных с ОИМпST уровень NTproBNP на визите поступления составлял 2683,95±299,05 пг/мл и на визите выписки – 2489,46±275,06 пг/мл ($p > 0,05$), статисти-

Таблица 2. Базисная терапия пациентов с ОИМпСТ на госпитальном этапе лечения, тактика в зависимости от ведения

Показатель	МТ, %	ТЛТ, %	ЧКВ, %
Антикоагулянты	89,2	100	90,9
АСК	89,2	100	90,9
Клопидогрел / тикагрелор	98,5	100	98,2
β-АБ	80	84,6	89,1
Статины	80	100	94,5
ИАПФ	81,5	84,6	90,9
БРА	13,8	7,7 [▲]	3,6
ИАПФ/БРА	93,8	92,3	94,5
Нитраты	74,8	92,3	89,1
Антагонисты Ca ²⁺	40	34,5	38,2
Фуросемид, внутривенно	27,7	34,5	21,8
Индапамид	29,2	100 ^{▲■}	18,2
Верошпирон	32,3	23,1	40,0
Тригрим	43,1	61,5	38,2
Инотропная терапия	12,3	7,7	0

▲ $p < 0,05$ между группой ЧКВ и ТЛТ; ■ $p < 0,05$ между группой МТ и ТЛТ.

чески значимо не отличался. В 1-е сутки ОИМпСТ уровень NTproBNP увеличивался и сохранялся высоким в течение госпитального этапа лечения. Рассчитаны положительные корреляции: уровень NTproBNP при поступлении с визитом выписки пациентов $r=0,67$ ($p < 0,01$); уровень NTproBNP на визите поступления с функциональным классом хронической СН $r=0,20$ ($p < 0,04$) и шкалой GRACE $r=0,38$ ($p < 0,01$), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Значения NTproBNP не имеют существенной динамики на госпитальном этапе лечения, что отражает неблагоприятный прогноз.

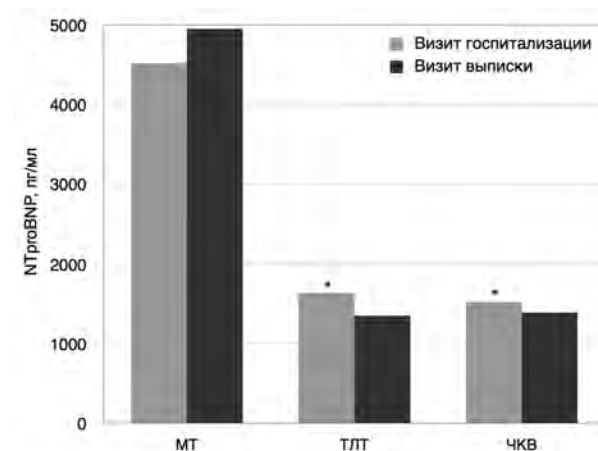
На рис. 1 представлены данные NTproBNP у пациентов с ОИМпСТ в зависимости от выбранной терапии. Максимальные значения NTproBNP выявлены у пациентов МТ в сравнении с пациентами ТЛТ ($p < 0,05$) и ЧКВ, получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) на визитах госпитализации и выписки. Уровень NTproBNP у больных ТЛТ и ЧКВ сопоставим ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что в динамике стационарного лечения уровень NTproBNP статистически не отличался во всех изучаемых группах ($p > 0,05$).

Таким образом, уровень NTproBNP увеличивался в 1-е сутки ОИМпСТ, определял развитие СН, но имел зависимости от возраста и других сопутствующих заболеваний. Независимо от выбора тактики ведения пациентов с ОИМпСТ уровень NTproBNP не изменялся в течение госпитального этапа лечения.

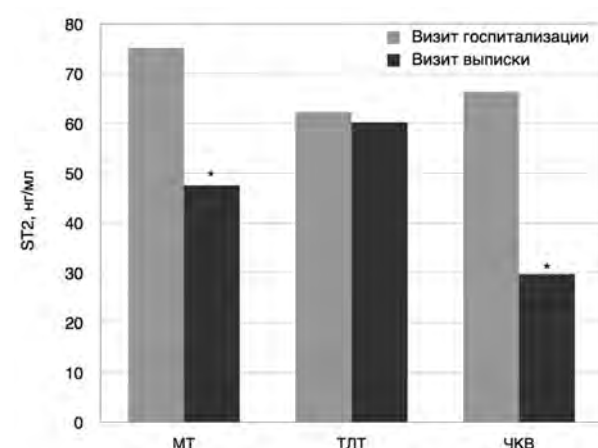
В отличие от NTproBNP современный маркер СН ST2 не зависит от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии. ST2 является предиктором госпитализации, смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний [18].

В 1-е сутки в общей группе пациентов с ОИМпСТ средний уровень ST2 составил $70,48 \pm 7,80$ нг/мл, а при выписке из стационара выявлено снижение значений ST2 до $35,25 \pm 4,70$ нг/мл ($p < 0,05$). Концентрация ST2 имеет положительную корреляцию с уровнем тропонина I ($r=0,21$, $p < 0,05$) и отрицательную корреляцию с фракцией выброса ЛЖ ($r=0,21$, $p < 0,05$). Полученные данные подтверждают взаимосвязь уровня ST2 с объемом повреждения миокарда, а снижение ST2 до нормальных значений в динамике лечения отражает влияние на прогноз ОИМпСТ.

При изучении уровня ST2 у больных с ОИМпСТ в динамике госпитального лечения в зависимости от тактики ведения получены статистически значимые различия (рис. 2). Уровень ST2 у пациентов с ОИМпСТ сопоставим в 1-е сутки заболевания во всех группах тактики ведения. Обращает на

Рис. 1. Динамика уровня NTproBNP у пациентов с ОИМпСТ в зависимости от тактики ведения.

* $p < 0,05$ – группа МТ статистически отличается от пациентов ТЛТ и ЧКВ на визите госпитализации в стационар и визите выписки пациента.

Рис. 2. Динамика уровня ST2 у пациентов с ОИМпСТ в зависимости от тактики ведения.

* $p < 0,05$ в динамике лечения групп МТ и ЧКВ.

себя внимание, что значения ST2 снижаются за время госпитального лечения в группе МТ и ЧКВ ($p < 0,05$), при этом у пациентов после ЧКВ – достигают нормального уровня; у пациентов после ТЛТ – сохраняются высокими ($p > 0,05$).

Таким образом, пациенты с ОИМпСТ после ЧКВ достигали нормальных значений ST2 на госпитальном этапе лечения, а у пациентов, получавших МТ и ТЛТ, уровень ST2 сохранялся высоким.

В регистре РЕКОРД-3 назначения МТ у пациентов с ОКС составляет: АСК – 90%, клопидогрел/тикагрелор – 93%, двойная дезагрегантная терапия – 81%, варфарин/новые оральные антикоагулянты – 5%, β-адреноблокаторы (β-АБ) – 87%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 86%, статины – 84%. В регистр РЕКОРД-3 включены 2370 пациентов среднего возраста $64,6 \pm 12,0$ года, из которых 37% пациентов с ОИМпСТ [19].

В нашем исследовании назначение терапии у всех изучаемых пациентов с ОИМпСТ составило: АСК – 90,9%, клопидогрел/тикагрелор – 98,5%, варфарин/новые оральные антикоагулянты – 6,8%, β-АБ – 84,2%, ИАПФ/БРА – 93,9%, статины – 87,9% (табл. 2), что соответствует данным литературы.

При оценке МТ во всех группах больных с ОИМпСТ получено, что число пациентов, применяющих двойную деза-

грегантную терапию, β -АБ, ИАПФ, антикоагулянты, диуретики, сопоставимо. Следует обратить внимание, что меньше пациентов получают статины в группе МТ по сравнению с группой ЧКВ ($p < 0,05$). БРА преимущественно получали пациенты МТ по сравнению с больными после ЧКВ и ТЛТ. В структуре базисной терапии пациентов с ОИМпСТ двойная дезагрегантная терапия и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы составляют более 90%. Учитывая показатели гемодинамики, биохимические показатели, наличие сопутствующих заболеваний, часть пациентов не получали статины и β -АБ. Независимо от выбора тактики ведения недостаточно факта назначения статинов и β -АБ, а необходима титрация доз с целью улучшения прогноза заболевания. Назначение комплексной терапии ОИМпСТ на госпитальном этапе увеличивает приверженность терапии пациентов на этапе амбулаторного лечения.

Таким образом, более 90% пациентов с ОИМпСТ получали двойную дезагрегантную, антикоагулянтную терапию, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; статины в группах ЧКВ и ТЛТ.

Заключение

Пациенты с ОИМпСТ без реперфузии были старше, имели выше риск госпитальной летальности по шкале GRACE по сравнению с пациентами после ЧКВ. Маркеры неблагоприятного прогноза NTproBNP и ST2 увеличивались в 1-е сутки ИМ. За время стационарного лечения ОИМпСТ уровень ST2 достигал референтных значений у пациентов, получивших хирургическую реперфузию. Оценку концентрации ST2 в динамике стационарного лечения пациентов с ОИМпСТ можно использовать в качестве критерия успешной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Fortuni F, Crimi G, Angelini F et al. Early Complete Revascularization in Hemodynamically Stable Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease. *Can J Cardiol* 2019; 35 (8): 1047–57.
- Кесов П.Г., Рейтлат О.М., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В. Эволюция тромболитической терапии в лечении инфаркта миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (5): 554–8. [Kosov P.G., Reittlat O.M., Safiullina Z.M., Shalaev S.V. Evoliutsiia tromboliticheskoi terapii v lechenii infarkta miokarda. Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (5): 554–8 (in Russian).]
- Assessment of the Safety, Efficacy of the New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomization trial. *Lancet* 2006; 367: 569–78.
- Вышков Е.В. Коронарная реперфузия у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рос. кардиологический журнал*. 2016; 8 (136): 64–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-64-69 [Vyshkov E.V. Koronarnaiia reperfuziia u bol'nykh starcheskogo vozrasta s ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. *Ros. kardiologicheskii zhurnal*. 2016; 8 (136): 64–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-64-69 (in Russian).]
- Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А., Кузелева Е.А. Предикторы летального исхода острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста. *Клин. медицина*. 2017; 95 (8): 713–8. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-8-713-718 [Garganeeva A.A., Borel' K.N., Okrugin S.A., Kuzheleva E.A. Prediktory letalnogo iskhoda ostrogo infarkta miokarda u patsientov molodogo vozrasta. *Klin. meditsina*. 2017; 95 (8): 713–8. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-8-713-718 (in Russian).]
- Шендеров С.В., Курникова Е.А., Козлов К.Л. и др. Непосредственные результаты ангиопластики и стентирования венечных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста при острой коронарной патологии. *Клин. геронтология*. 2016; 11–12: 17–23. [Shenderov S.V., Kurnikova E.A., Kozlov K.L. et al. Neposredstvennyye rezul'taty angioplastiki i stentirovaniia venechnykh arterii u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta pri ostroi koronarnoi patologii. *Klin. gerontologia*. 2016; 11–12: 17–23 (in Russian).]
- James S, Agewall S, Antunes M et al. 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. *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- D'Souza and Baxter. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003; 89: 707–9.
- Omran T, Persson A, Ng L et al. N-Terminal Pro-B – Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913.
- Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Возможность использования стимулирующего фактора роста (st 2) для верификации постинфарктного ремоделирования миокарда. *Клин. лабораторная диагностика*. 2016; 61 (7): 412–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-412-418 [Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E. et al. Vozmozhnost' ispol'zovaniia stimuliruiushchego faktora rosta (st 2) dlia verifikatsii postinfarktnogo remodelirovaniia miokarda. *Klin. laboratornaia diagnostika*. 2016; 61 (7): 412–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-412-418 (in Russian).]
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (8): Прил. 1. [Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST EKG. *Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika*. 2007; 6 (8): Pril. 1 (in Russian).]
- Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекодиционное состояние и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Рос. кардиологический журнал*. 2012; 4 (96): 104–8. [Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Liamina N.P. Ishemicheskoe prekonditsionirovanie i ego kardioprotektivnyi effekt v programmakh kardioreabilitatsii bol'nykh s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa posle chrezkozhnykh koronarnykh vmeshatel'stv. *Ros. kardiologicheskii zhurnal*. 2012; 4 (96): 104–8 (in Russian).]
- Михин В.П., Коробова В.Н., Харченко А.В. и др. Особенности функционального состояния больных острой коронарной патологией и влияние на них уровня физической реабилитации на момент выписки. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. 2018; 41 (3): 400–9. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-3-400-409 [Mikhin V.P., Korobova V.N., Kharchenko A.V. i dr. Osobennosti funktsional'nogo sostoiianiia bol'nykh ostroi koronarnoi patologiei i vliianie na nikh urovnia fizicheskoi reabilitatsii na moment vyipiski. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmatsiia*. 2018; 41 (3): 400–9. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-3-400-409 (in Russian).]
- Tolveva O, Ibrahim Q, Brass N et al. Treatment choices in elderly patients with ST: elevation myocardial infarction – insights from the Vital Heart Response registry. *Open Heart* 2015; 2: e000235. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000235
- Киреев К.А., Краснопеев А.В. Наш опыт госпитальной тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в региональном сосудистом центре. *Сиб. научный мед. журнал*. 2016; 36 (2): 74–8. [Kireev K.A., Krasnopeev A.V. Nash opyt gospi'tal'noi tromboliticheskoi terapii pri ostrym infarkte miokarda s pod'emom segmenta ST v regional'nom sosudistom tsentre. *Sib. nauchnyi med. zhurnal*. 2016; 36 (2): 74–8 (in Russian).]
- Gui-yan Yi, Xing-guang Zhang, Jian Zhang et al. Factors related to the use of reperfusion strategies in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiothor Surg* 2014; 9: 111.
- Зыков М.В., Кашталов В.В., Быкова И.С. и др. Применение шкалы GRACE при остром коронарном синдроме в сочетании с почечной дисфункцией. *Рос. кардиологический журнал*. 2017; 11 (151): 36–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-36-42 [Zykov M.V., Kashtalov V.V., Bykova I.S. et al. Primenenie shkaly GRACE pri ostrym koronarnom sindrome v sochetanii s pochechnoi disfunktsiei. *Ros. kardiologicheskii zhurnal*. 2017; 11 (151): 36–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-36-42 (in Russian).]
- Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г. и др. Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST2 в госпитальном периоде инфаркта миокарда. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (4): 9–15. [Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G. et al. Diagnostic value of the stimulating growth factor ST2 during hospitalization for myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2016; 88 (4): 9–15 (in Russian).]
- Эрлих А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. *Рос. кардиологический журнал*. 2017; 11 (151): 8–14. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-8-14 [Erlikh A.D. Shestimesiachnye iskhody u patsientov s ostrym koronarnym sindromom, vkluchennykh v rossiiskii registr REKORD-3. *Ros. kardiologicheskii zhurnal*. 2017; 11 (151): 8–14. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-8-14 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хоролец Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: kata_maran@mail.ru

Шлык Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: sshlyk@mail.ru

Ekaterina V. Khorolets – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: kata_maran@mail.ru

Sergey V. Shlyk – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: sshlyk@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов, сердечно-сосудистые заболевания и влияние на эффективность β -адреноблокаторов

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

✉anti23@mail.ru

Аннотация

Представлен научный обзор данных клинико-генетических исследований о роли полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии и исходах сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольшее значение в генетическом полиморфизме β_2 -адренорецепторов имеют три локуса – Arg16Gly, Gln27Glu и Thr164Ile. Вариантные аллели Gly16 и Glu27 изменяют степень подавления (down-регуляция) экспрессии рецептора на фоне стимуляции агонистом, что влияет на ответ применения β -адреноблокаторов. Вариантный аллель Ile164 встречается крайне редко и приводит к снижению функциональной активности рецептора. Сосудистые эффекты у носителей аллелей Arg16 и Gln27 проявляются более низким исходным кровотоком и значительно ослабленной агонист-стимулированной вазодилатацией в сравнении с носителями вариантных аллелей Gly16 и Glu27. Однако их роль в развитии артериальной гипертензии не получила подтверждения. Полиморфизм β_2 -адренорецепторов показал наибольшую значимость по влиянию на сердечную функцию, развитие неблагоприятных исходов и выживаемость при хронической сердечной недостаточности, остром коронарном синдроме и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, β_2 -адренорецепторы, β -адреноблокаторы, сердечно-сосудистые исходы, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Леонова М.В. Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов, сердечно-сосудистые заболевания и влияние на эффективность β -адреноблокаторов. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 92–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200107

Review

β_2 -Adrenergic receptors genetic polymorphism, cardiovascular disorders and influence of β -blockers' effectiveness

Marina V. Leonova✉

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

✉anti23@mail.ru

Abstract

A scientific review of clinical and genetic research data on the role of β_2 -adrenergic receptor polymorphism in the development and outcomes of cardiovascular diseases is presented. Of the greatest importance in the genetic polymorphism of β_2 -adrenergic receptors are three loci – Arg16Gly, Gln27Glu and Thr164Ile. Variant alleles Gly16 and Glu27 alter the degree of suppression (down-regulation) of receptor expression against the background of agonist stimulation, which also affects the response of β -blockers. The variant allele Ile164 is extremely rare and leads to a decrease in the functional activity of the receptor. Vascular effects in carriers of the Arg16 and Gln27 alleles are manifested by lower initial blood flow and significantly weakened agonist-stimulated vasodilation compared to carriers of variant alleles Gly16 and Glu27. However, their role in the development of arterial hypertension has not been confirmed. Polymorphism of β_2 -adrenergic receptors showed the greatest significance in terms of its effect on cardiac function, the development of adverse outcomes and survival in chronic heart failure, acute coronary syndrome and other cardiovascular diseases.

Key words: genetic polymorphism, β_2 -adrenergic receptors, β -blockers, cardiovascular outcomes, arterial hypertension, heart failure.

For citation: Leonova M.V. β_2 -Adrenergic receptors genetic polymorphism, cardiovascular disorders and influence of β -blockers' effectiveness. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 92–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200107

β_1 - и β_2 -Адренорецепторы играют ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. В гладкомышечных клетках сосудистой стенки β_2 -адренорецепторы опосредуют вазодилатацию в ответ на эндогенные и экзогенные адренергические агонисты, а в клетках миокарда β_2 -адренорецепторы опосредуют хронотропные и инотропные ответы на адренергические агонисты.

Оба подтипа β -адренорецепторов характеризуются генетическим полиморфизмом. Так, существует два основных однонуклеотидных полиморфизма в гене β_1 -адренорецептора: Arg389Gly и Ser49Gly. В исследованиях *in vitro* на рекомбинантных клеточных системах была изучена функциональная роль вариантных аллелей β_1 -адренорецептора и показано, что вариантный аллель Arg389 в 3–4 раза более реагирует на агониствызванную стимуляцию, чем Gly389; наоборот, вариантный аллель Gly49 гораздо более восприимчив к агонистиндуцированной down-регуляции рецептора, чем Ser49 [1, 2].

В гене, кодирующем β_2 -адренорецептор, существует три основных однонуклеотидных полиморфизма: Arg16Gly, Gln27Glu и Thr164Ile (последний редко встречается у людей только в гетерозиготной форме); табл. 1 [3–6]. Наиболее изучены полиморфизмы локуса Arg16Gly (G>A, rs1042713) и

локуса Gln27Glu (C>G, rs1042714), оба из которых находятся во внеклеточной части и не влияют на способность рецепторов к связыванию с G-белком и активации аденилатциклазы. Полиморфизмы состоят из замены вариантным аллелем Gly (глицин) для дикого аллеля Arg (аргинин) в аминокислоте 16 (Arg16 → Gly) и вариантным аллелем Glu (глутамат) для дикого аллеля Gln (глутамин) в аминокислоте 27 (Gln27 → Glu) и комбинации обеих замен. Эти мутации значительно изменяют степень подавления экспрессии адренорецептора на фоне стимуляции агонистом (down-регуляция). В исследованиях *in vitro* на рекомбинантных клеточных системах Gly16 β_2 -адренорецептор гораздо более восприимчив к агонистиндуцированной down-регуляции (подавлению), в то время как Glu27 довольно устойчив к агонистиндуцированной down-регуляции, но только в сочетании с Arg16. Установлено, что полиморфизмы Gly16Arg и Gln27Glu находятся в сильном неравновесном сцеплении. Например, гомозиготы Glu27 являются почти гомозиготными по Gly16, а гомозиготы Arg16 – почти однородными гомозиготами Gln27, и эти гаплотипы встречаются достаточно часто среди европейцев и достигают 38 и 37% соответственно [5].

Полиморфизм локуса Thr164Ile (C>T, rs1800888) встречается крайне редко (1–3%). Функционально дикий аллель

Таблица 1. Характеристика полиморфизма β_2 -адренорецептора [4–6]

Локализация аминокислоты	Дикий аллель	Полиморфный аллель	Частота полиморфного аллеля, %	Полиморфный фенотип
Локус 16 (rs1042713)	Arg (A-аллель)	Gly (G-аллель)	Европейцы – 38–46 Афроамериканцы – 49–51 Азиаты – 54–59	↑down-регуляции
Локус 27 (rs1042714)	Gln (C-аллель)	Glu (G-аллель)	Европейцы – 35–46 Афроамериканцы – 20–27 Азиаты – 7–9	↓down-регуляции
Локус 164 (rs1800888)	Thr (C-аллель)	Ile (T-аллель)	Европейцы – 1–2 Афроамериканцы – 2–4 Азиаты – 0–1	↓активности рецептора

Thr164 (треонин) в 3–4 раза более реагирует на агонистиндуцированную стимуляцию, чем полиморфный аллель Ile164 (изолейцин) [4, 7].

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и сосудистая функция

Известно, что основным эффектом β_2 -адренорецепторов в сосудистой системе является выраженная вазодилатация. В течение многих лет активация циклического аденозинмонофосфата через β_2 -адренорецепторы в клетках гладкой мускулатуры сосудов считалась основным механизмом релаксации. Совсем недавно было показано, что β_2 -адренорецепторы могут вызывать высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия сосудов, и этот механизм способствует на 30–50% ответным реакциям вазодилатации на введение β_2 -агонистов. Несколько исследований с использованием локальных инфузий β -агонистов в плечевую артерию продемонстрировали различия в сосудистом ответе в зависимости от генотипа β_2 -адренорецептора. В исследованиях J. Cockcroft и соавт. у нормотензивных пациентов носители аллеля Gln27 имели более низкий исходный кровоток и значительно ослабленную вазодилатацию в ответ на локальное введение в плечевую артерию β_2 -агониста (изопротеренола) в сравнении с гомозиготными носителями Glu27 [8]. Таким образом, аллель Gln27 обеспечивает потерю функции рецептора из-за хронического подавления и более короткой продолжительности стимуляции агонистами, а вариантный аллель Glu27 можно рассматривать как мутацию с усилением функции из-за большей продолжительности стимуляции [9]. Для другого полиморфизма Arg16Gly гомозиготные носители Arg16 имели значительно более низкий базальный кровоток и ослабленную вазодилатацию в предплечье при стимуляции по сравнению с вариантными гомозиготами Gly16 [8].

Однако эти исследования не получили подтверждение при системной стимуляции агонистами, что, возможно, связано с участием контррегуляторных механизмов сосудистых реакций (например, барорефлекса) на системном уровне.

В многочисленных исследованиях у различных этнических групп изучали возможные связи между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов Arg16Gly и Gln27Glu и артериальной гипертензией, однако результаты были очень противоречивы и по данным систематических обзоров в большинстве случаев полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu не показали ассоциации с развитием артериальной гипертензии [10–12]. Хотя в крупных проспективных когортных исследованиях среди европейской и азиатской популяции была выявлена большая частота вариантного аллеля Gln27 для категории пациентов с артериальной гипертензией [13–15].

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и сердечная функция

Известно, что соотношение между β_1 - и β_2 -рецепторами в сердце у здоровых лиц составляет 80:20. Однако при хронической сердечной недостаточности (ХСН) это соотношение меняется и составляет 60:40, что предполагает возможную роль полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии

или прогрессировании заболевания. В нескольких исследованиях было установлено влияние полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов и сократительной функции желудочков. Так, у гомозиготных носителей вариантного аллеля Gly16 имеется больший сердечный выброс, ударный объем и сократимость по сравнению с гомозиготами Arg16, что связано со сниженной функцией и плотностью β_2 -адренорецепторов при генотипе с Arg16 [16, 17]. Кроме того, у пациентов с ХСН, имеющих гомозиготный генотип Arg16, отмечены более высокие уровни норэпинефрина и предсердного натрийуретического пептида в плазме, большее диастолическое давление в левом предсердии, более высокая пиковая скорость E/A позднего диастолического расслабления и пониженная толерантность к физической нагрузке по сравнению с гомозиготами Gly16 [18].

Однако в фармакогенетических исследованиях не было выявлено ассоциации между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов и риском развития ХСН [2, 19].

Вместе с тем получены данные по влиянию полиморфизма β_2 -адренорецепторов на фармакологический ответ и эффективность β -адреноблокаторов (β -АБ) и прогноз ХСН.

В исследованиях у пациентов с ХСН проверялась гипотеза, что полиморфизмы, связанные с устойчивостью к десенситизации β_2 -адренорецепторов, будут менее способны к подавлению в присутствии симпатической активности и, следовательно, будут более эффективны для ответа на β -АБ.

Изучение влияния полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu на клиническую эффективность неселективного β -АБ карведилола у пациентов с ХСН проводилось в нескольких исследованиях. В исследовании D. Кауе и соавт. у 80 пациентов с застойной ХСН, которые получали карведилол в дозе 12,5 мг/сут в среднем 7,5 мес, было обнаружено, что гомозиготные носители вариантного аллеля Glu27 имели значительно большую долю респондеров (по увеличению фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ на 10%), чем носители аллеля Gln27 (86% против 55%, $p=0,003$) [20]. Полиморфизм Arg16Gly не оказывал значительного влияния на долю респондеров к терапии карведилолом: доли респондеров у носителей аллеля Gly16 и гомозиготных носителей вариантного аллеля Arg16 достоверно не различались и составили 44 и 38% соответственно.

Аналогичные результаты были получены в исследовании M. Metra и соавт. при оценке эффективности карведилола у 183 пациентов с ХСН, вызванной ишемической или неишемической кардиомиопатией и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, ранее не получавших β -АБ [21]. Через 1 год лечения у гомозиготных носителей аллеля Glu27 было получено большее увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с другими генотипами (+13,0% против +7,1% в гомозиготах Gln27Gln и 8,3% в гетерозиготах Gln27Glu; $p=0,022$), а также более выраженное уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ (-17 мл против -5 и +3 мл соответственно; $p=0,027$). Различий в эффективности карведилола для другого полиморфизма Arg16Gly не было выявлено.

В исследовании R. Troncoso и соавт. также изучали клинический ответ у 33 пациентов с ХСН с полиморфизмом Gln27Glu на терапию карведилолом в поддерживающей

дозе 50 мг/сут в течение 6 мес [22]. После 6-месячного лечения карведилолом у пациентов с аллелем Glu27 наблюдался улучшенный клинический ответ по большому приросту ФВ ЛЖ с $23,6 \pm 7,5$ до $30,6 \pm 11,0\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с носителями аллеля Glu27 (с $21,9 \pm 9,7$ до $27,0 \pm 12,0\%$, $p = 0,052$), а также по более выраженной степени снижения частоты сердечных сокращений с $83,5 \pm 18,0$ до $65,6 \pm 9,8$ уд/мин ($p < 0,001$) против носителей Glu27 (с $71,7 \pm 13,0$ до $62,7 \pm 9,2$ уд/мин, $p = 0,092$). Это сопровождалось достоверным приростом результата 6-минутного теста ходьбы у носителей Glu27 с 503 ± 70 до 525 ± 83 м ($p < 0,035$), тогда как у носителей Glu27 достоверного прироста не наблюдалось (от 475 ± 116 до 498 ± 115 м, $p = 0,394$). Не только клинический, но и антиоксидантный эффект карведилола зависел от полиморфизма Glu27Glu: у носителей аллеля Glu27 наблюдалось достоверное снижение концентрации малонового диальдегида в плазме (с $2,0 \pm 0,8$ до $1,0 \pm 0,6$ мкмоль, $p < 0,001$ против $1,9 \pm 1,0$ до $1,4 \pm 0,5$ мкмоль у носителей Glu27, $p = 0,171$).

В нескольких исследованиях проводилось изучение связи между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов и выживаемостью пациентов с ХСН.

В первом когортном исследовании S. Liggett и соавт. при изучении 3 полиморфизмов β_2 -адренорецепторов у 265 пациентов с ХСН было выявлено наличие ассоциации между вариантным аллелем Ile164 и смертностью: выживаемость в течение 1 года составила 42% против 76% у носителей дикого аллеля Thr164 ($p = 0,019$), относительный риск (ОР) 3,69 ($p = 0,002$) и скорректированный риск по клиническим характеристикам – ОР 4,81 ($p < 0,001$). Ассоциации двух других полиморфных генотипов Arg16Gly и Glu27Glu со смертностью пациентов с ХСН не было выявлено: ОР смертности у носителей диких аллелей Gly16 и Glu27 составил 0,965 и 1,16 соответственно [23]. Такие результаты могли быть связаны с низкой частотой (20%) применения β -АБ у пациентов.

В проспективном когортном исследовании P. De Groote и соавт. наблюдали 444 пациента европейской популяции с ХСН в течение 4 лет для оценки связи исходов с полиморфизмом Arg16Gly и Glu27Glu [24]. Включались пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ и стабильной формой ХСН с ФВ $\leq 45\%$ (в среднем $32 \pm 12\%$), средний возраст составил 56,6 года; 95% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и 91% – β -АБ. За период наблюдения было зарегистрировано 110 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и 5 экстренных трансплантаций сердца. Анализ предикторов выживаемости пациентов не выявил роли однонуклеотидного генетического полиморфизма β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Вместе с тем генетический анализ гаплотипов β_2 -адренорецепторов, учитывая их сцепленность, показал наименьшую выживаемость пациентов – носителей гомозиготных диких генотипов Gly16Glu27: выживаемость за 1 год составила 73% для гаплотипа Gly16Glu27 и 91% для гаплотипов с гомозиготными вариантными аллелями Gly16Glu27 и Arg16Glu27 ($p = 0,05$); рис. 1 [24].

В когортном исследовании J. Shin и соавт. при наблюдении 227 пациентов с ХСН, леченных в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ХСН, 81% получали β -АБ [25]. Включенные пациенты были среднего возраста 54,9 года, имели средний показатель ФВ ЛЖ 25%, длительность наблюдения составила не более 4 лет (в среднем 1043 дня). За период наблюдения было 78 неблагоприятных исходов (41 смерть и 37 трансплантаций сердца). Клинико-генетический анализ выявил достоверную связь гомозиготного гаплотипа Arg16Glu27 и повышенного риска неблагоприятного исхода ХСН (смерть или трансплантация сердца) и смерти – ОР 1,91 ($p = 0,024$) и ОР 2,35 ($p = 0,04$) соответственно (рис. 2) [25]. Анализ подгрупп показал, что у пациентов с этим вариантным гаплотипом, не получавших β -АБ, ОР неблагоприятного исхода был 3,52 ($p = 0,03$), тогда как у получавших β -АБ ОР снижался вдвое (ОР 1,55, $p = 0,20$).

Рис. 1. Кривые Каплана–Майера выживаемости в разных гаплотипах полиморфизма β_2 -адренорецепторов у пациентов с ХСН [24].

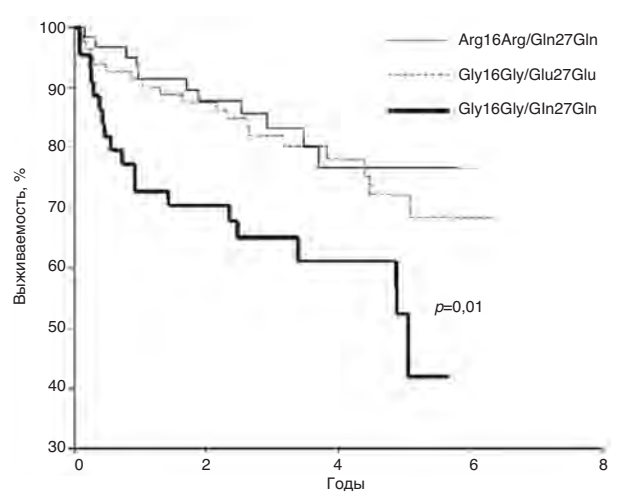
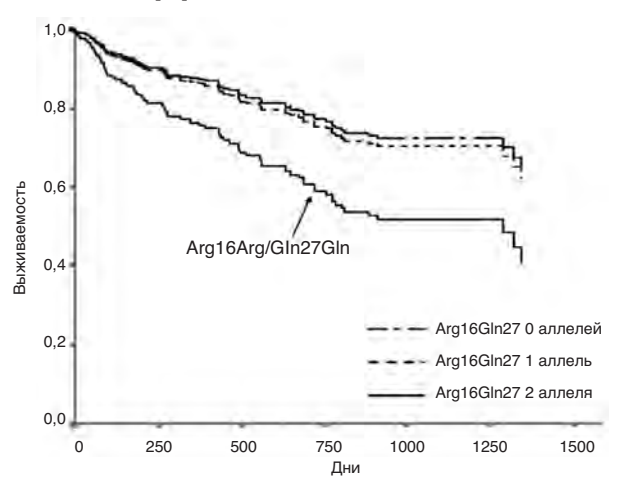


Рис. 2. Регрессионная зависимость выживаемости без исходов в разных гаплотипах полиморфизма β_2 -адренорецепторов у пациентов с ХСН [25].

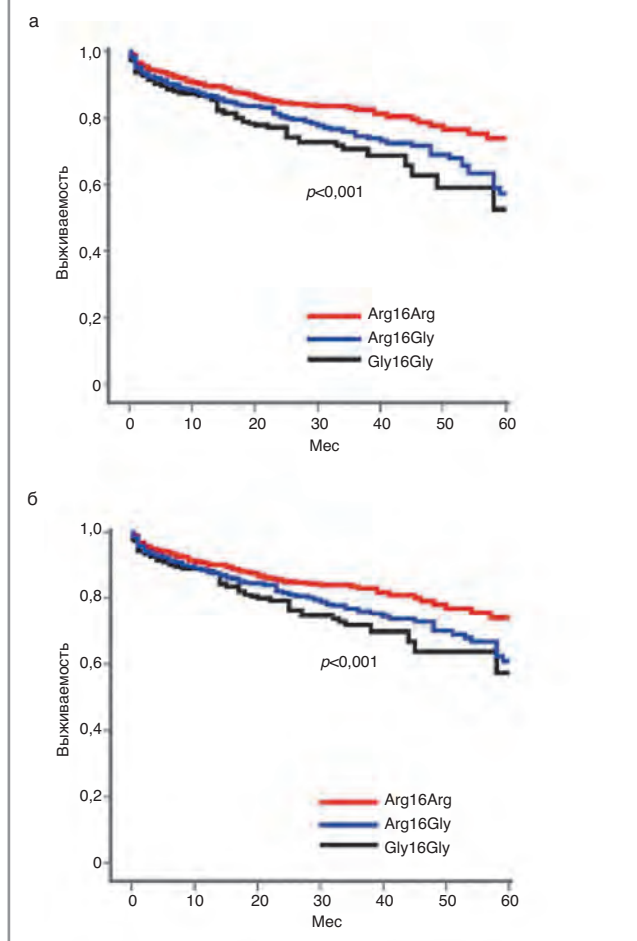


Таким образом, сделан вывод, что гомозиготный гаплотип Arg16Glu27 является достоверным предиктором неблагоприятного исхода ХСН.

В другом когортном исследовании A. Mansur и соавт. при изучении связи между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов и выживаемостью у 501 пациента с ХСН не было выявлено ассоциации с полиморфизмом Arg16Gly, но по другому полиморфному генотипу Glu27Glu получены противоположные данные [26]. Так, среди включенных пациентов (средний показатель ФВ ЛЖ 45%) после наблюдения в течение 12,6 мес была установлена достоверная связь вариантного аллеля Glu27 со смертностью от сердечной недостаточности ($p = 0,002$), особенно в группе пациентов старше 65 лет. Хотя необходимо учитывать, что полиморфизм Glu27Glu может модулировать ответ на лечение β -АБ, а частота их применения в данном исследовании была низкая (20%), что может объяснять такие противоречивые результаты.

В одном из последних крупных когортных исследований проводилось изучение связи полиморфизма Arg16Gly с исходом у пациентов с ХСН, и впервые были получены новые данные [27]. Среди включенных 2403 госпитализированных пациентов (средний возраст 59,3 года) показатель ФВ ЛЖ составил 47%, распределение по тяжести в соответствии с NYHA – 43,4% имели II функциональный класс, 33,8% – III функциональный класс, 22,8% – IV функциональный класс; 57,2% получали терапию β -АБ. За период наблюдения 20,3 мес (максимально 60 мес) сердечно-сосудистая смерть

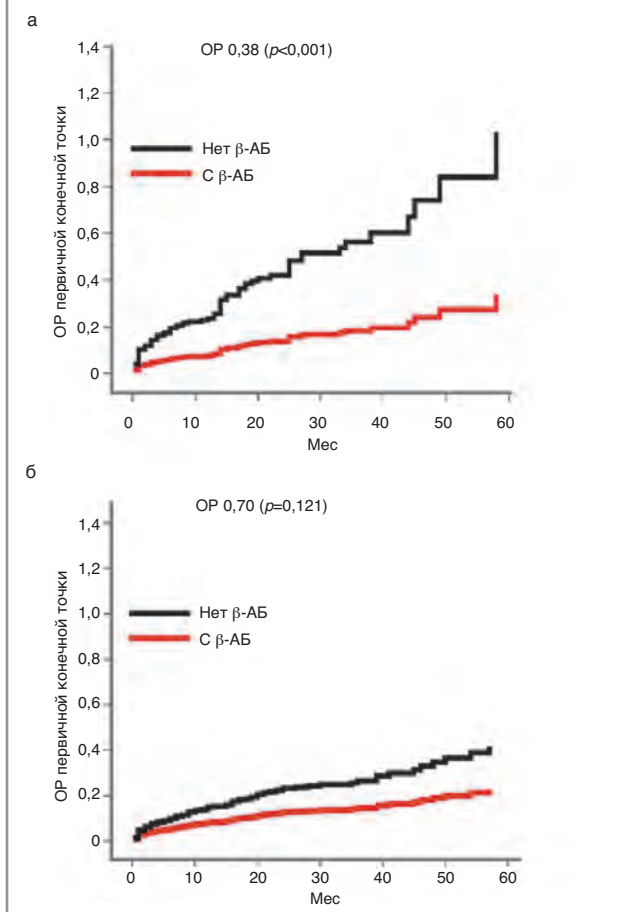
Рис. 3. Кривые Каплана–Майера первичной конечной точки и в когорте пациентов с ХСН в зависимости от генетического полиморфизма Arg16Gly β₂-адренорецепторов: а – сердечно-сосудистая смерть и трансплантация сердца; б – сердечно-сосудистая смерть [27].



или трансплантация сердца (первичная конечная точка) произошла у 419 (17,6%) пациентов, из них 391 (16,4%) умер от сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам клинико-генетического анализа первичная конечная точка произошла у 14,0% пациентов с генотипом Arg16Arg по сравнению с 18,8% с генотипом Arg16Gly (ОР 1,42, $p=0,002$) и 22,8% с генотипом Gly16Gly (ОР 1,71, $p<0,001$). Таким образом, у пациентов, несущих аллель Gly16, риск сердечно-сосудистой смерти или трансплантации сердца был снижен на 50% против носителей Arg16Arg (ОР 1,49, $p<0,001$); рис. 3 [27]. У гомозиготных или гетерозиготных носителей аллеля Gly16 отмечен повышенный риск развития и других вторичных исходов, связанных с госпитализациями и обострением ХСН, в сравнении с генотипом Arg16Arg (табл. 2) [27].

Кроме того, при проведении многофакторного регрессионного анализа было подтверждено, что эффективность лечения β-АБ различается для разных генотипов Arg16Gly.

Рис. 4. Кумулятивный риск наступления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или трансплантация сердца) при использовании β-АБ у пациентов с ХСН в зависимости от генетического полиморфизма Arg16Gly β₂-адренорецепторов: а – для носителей генотипа Gly16Gly; б – для носителей генотипа Arg16Arg [27].



Терапия β-АБ улучшала выживаемость пациентов с генотипами Gly16Gly и Arg16Gly (ОР 0,38, $p<0,001$ и ОР 0,64, $p=0,03$) против отсутствия терапии, тогда как у пациентов с генотипом Arg16Arg не наблюдалось значительного эффекта терапии β-АБ (рис. 4) [27]. После объединения гомозиготных или гетерозиготных носителей вариантного аллеля Gly16 в одну группу риск сердечно-сосудистой смерти или трансплантации сердца при использовании β-АБ снижался почти на 50% (ОР 0,51, $p<0,001$).

В данном исследовании анализировались эффекты влияния и другого полиморфизма Gln27Glu и была показана эффективность терапии β-АБ в разных генотипах: ОР 0,66 для генотипа Gln27Gln ($p=0,003$), ОР 0,36 для генотипа Gln27Glu ($p=0,003$), ОР 0,25 для генотипа Glu27Glu ($p<0,001$). Также проводилась оценка для гаплотипов: у носителей малоактивных аллелей Gly16Glu27 наблюдалось достоверное снижение риска наступления первичной конечной точки (ОР 0,33, $p=0,001$).

Таблица 2. Сравнение частоты наступления неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от полиморфизма Arg16Gly [27]

Первичные и вторичные исходы	ОР: генотипы Gly16 против Arg16Arg	Достоверность, p
Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть и трансплантация сердца)	1,49	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	1,44	0,001
Смерть от любых причин	1,50	<0,001
Госпитализация по сердечно-сосудистым заболеваниям	1,26	0,003
Госпитализация по любым причинам	1,20	<0,001
Обострение ХСН	1,15	0,086

Таблица 3. Полиморфизм β_2 -адренорецепторов и прогноз у пациентов с ХСН			
КИ (страна, год)	Число больных	Изучаемые полиморфизмы	Основной результат
Когортное исследование (США, 1998) [23]	265	Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile	Вариантный аллель Ile164 снижает выживаемость при ХСН
Когортное исследование (Франция, 2005) [24]	444	Arg16Gly, Gln27Glu, гаплотипы	Гаплотип Gly16Gln27 снижает выживаемость при ХСН
Когортное исследование (США, 2007) [25]	227	Arg16Gly, Gln27Glu, гаплотипы	Гаплотип Arg16Gln27 увеличивает риск неблагоприятного исхода при ХСН
Когортное исследование (Бразилия, 2009) [26]	501	Arg16Gly, Gln27Glu	Вариантный аллель Glu27 увеличивает смертность от ХСН
Когортное исследование (Китай, 2018) [27]	2403	Arg16Gly, Gln27Glu, гаплотипы	Аллель Gly16 увеличивает риск неблагоприятного исхода при ХСН; гаплотип Gly16Gln27 снижает риск неблагоприятного исхода при ХСН

Таким образом, к настоящему времени получены достаточно противоречивые данные о роли полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu для прогноза и выживаемости пациентов с ХСН (табл. 3). Отсутствие согласованности, вероятно, связано, с одной стороны, с различиями в этнических популяциях пациентов (европейцы, азиаты, китайцы), участвовавших в исследованиях, в которых частота встречаемости разных аллельных вариантов неодинакова, а с другой – с небольшой численностью выборок пациентов, снижающей мощность исследований, и неоднородностью по терапии β -АБ. Вместе с тем имеются подтверждения наличия тесной связи полиморфизма β_2 -адренорецепторов и клинических исходов ХСН, а также определяют гетерогенность эффекта при терапии β -АБ.

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и другие сердечно-сосудистые заболевания

Острый коронарный синдром (ОКС) является сердечно-сосудистым заболеванием, для которого β -АБ входят в состав базисной терапии для повышения выживаемости и качества жизни пациентов. Вместе с тем эффективность терапии β -АБ при ОКС вариабельна по влиянию на исходы, что сопряжено и с генетическими факторами.

В когортном исследовании D. Lanfear и соавт. у 735 пациентов, из которых 597 получали β -АБ (в основном метопролол) после ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), изучалась выживаемость в течение 3 лет в связи с полиморфизмом β_2 -адренорецепторов [28]. Была выявлена значимая связь между генотипами Arg16Gly и Gln27Glu и 3-летней смертностью именно среди пациентов, которым назначена терапия β -АБ, тогда как у пациентов, не получавших β -АБ, различий в смертности в зависимости от генотипа β_2 -адренорецепторов не было. Для полиморфизма Gln27Glu смертность составила 16, 11 и 6% для генотипов Gln27Gln, Gln27Glu и Glu27Glu соответственно ($p=0,03$); ОР для гомозиготных носителей вариантного аллеля Glu27 составил 0,24 в сравнении с гомозиготами Gln27 ($p=0,004$). Для полиморфизма Arg16Gly смертность составила 10% для носителей вариантного аллеля Gly16 и 20% для гомозиготного генотипа Arg16 ($p=0,005$), что соответствовало достоверному снижению ОР смертности для носителей аллеля Gly16 (ОР 0,44, $p=0,02$). Таким образом, присутствие аллелей Arg16 и Gln27 ассоциировалось с повышенным риском смертности у пациентов с ОКС на фоне терапии β -АБ. Клинико-генетический анализ гаплотипов подтвердил, что сочетанное носительство Arg16 и Gln27 сопровождалось 20% смертностью в сравнении с гаплотипом Gly16 Gln27 с 6% смертностью Gln27 ($p=0,003$).

В данном исследовании показано, что полиморфизм β_2 -адренорецепторов является предиктором выживаемости пациентов с ОКС, тогда как никакой ассоциации полиморфизма β_1 -адренорецепторов и выживаемости не было выявлено. Десенситизация β_2 -адренорецепторов у носителей аллелей Arg16 и Gln27, опосредованная симпатической ак-

тивацией, может представлять собой «физиологическую блокаду» и снижает благоприятные эффекты β -АБ.

Дальнейшие наблюдения большей когорты из 2673 пациентов с ОКС (2072 европейца, 601 афроамериканец) подтвердили значимые влияния полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu на выживаемость [29]. В когорте пациентов после ОКС 87% получали терапию β -АБ (преимущественно метопролол). В этнической группе афроамериканцев, у которых частота диких аллелей была вдвое выше в сравнении с европейской группой (Arg16 – 27% против 14%; Gln27 – 67% против 34%), носители гомозиготных аллелей Arg16 и Gln27 имели более высокую 2-летнюю смертность (ОР 2,65 и 4,76 соответственно), а для носителей гаплотипа Arg16Gln27 риск смерти повышался в 6 раз (ОР 6,21, $p<0,05$).

В рамках крупного наблюдательного когортного исследования Cardiovascular Health Study у 5888 пациентов старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями проводилось изучение связи полиморфизма β_2 -адренорецепторов с сердечно-сосудистыми исходами и смертностью в течение 11-летнего периода [30, 31]. В исследование включались разные этнические группы: 4441 европеец и 808 афроамериканцев; частота вариантных аллелей была выше среди европейцев: Gly16 – 62% против 50%; Glu27 – 43% против 19%. В первом анализе оценивали частоту сердечно-сосудистых исходов – инфаркт миокарда, инсульт, впервые возникшая стенокардия, реваскуляризация, транзиторная ишемическая атака, госпитализации, кардиоваскулярная смертность [30]. Было зарегистрировано 702 случая коронарных осложнений, 438 ишемических инсультов и 1136 сочетанных сердечно-сосудистых событий. Клинико-генетический анализ показал, что у носителей вариантного аллеля Glu27 риск развития коронарных осложнений был достоверно меньший, чем у гомозигот Gln27 (ОР 0,82); для инсульта и сочетанных исходов различия не были значимыми (ОР 0,94 и 0,93 соответственно). Причем снижение риска коронарных событий у носителей аллеля Glu27 среди пациентов, не имевших исходного клинического сердечно-сосудистого заболевания, было еще более значимым (ОР 0,72). Сделано предположение о снижении риска коронарных событий среди носителей Gly16 по сравнению с гомозиготами Arg16 (ОР 0,88).

Во втором анализе проводили оценку частоты внезапной сердечной смерти в зависимости от полиморфизма β_2 -адренорецепторов [31]. Было показано, что гомозиготные носители дикого аллеля Gln27 имели повышенный риск внезапной сердечной смерти по сравнению с носителями вариантного аллеля Glu27 (ОР 1,56, $p=0,003$), особенно среди европейцев (ОР 1,62). Полиморфизм Arg16Gly не был связан с развитием внезапной сердечной смерти в этом исследовании. Однако из-за сцепления между локусами 16 и 27 часть пациентов с повышенным риском внезапной сердечной смерти, вероятно, имеют гаплотип Arg16Gln27, в то время как у пациентов с гаплотипом Gly16Glu27 был низкий риск внезапной сердечной смерти.

Таким образом, в этом крупном когортном исследовании подтверждена роль полиморфизма β_2 -адренорецепторов и аллеля Gln27 в развитии неблагоприятных коронарных исходов и коронарной смертности. Результаты позволяют предположить, что генетические маркеры могут помочь выявить пациентов с повышенным риском развития коронарных осложнений и смертности в общей популяции, улучшить стратификацию риска и целенаправленно применять профилактические мероприятия.

Заключение

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов модулирует down-регуляцию и десенситизацию рецепторов при симпатической активации. Нарушение сосудистой реактивности, опосредованной β_2 -адренорецепторами, вовлечено в патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний, что предполагает участие генетических факторов. Вместе с тем результаты клинико-генетических исследований в изучении ассоциации полиморфизма β_2 -адренорецепторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или исходами достаточно многочисленны, но неоднозначны и не подвергались проведению метаанализов.

Роль полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии артериальной гипертензии в настоящее время не получила доказательства в клинико-генетических исследованиях, что, возможно, связано с неоднородностью гипертензии. Не было установлено значимости полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии ХСН, однако показана связь всех 3 полиморфизмов с неблагоприятными исходами и прогнозом ХСН, а также эффективностью β -АБ. Наибольшую значимость показал аллель Gln27 отдельно или в гаплотипе с локусом Arg16Gln27 как предиктор повышения риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН, а также риска развития неблагоприятных исходов и смертности при других сердечно-сосудистых заболеваниях. При этом значимости вариантов аллелей по локусам Arg16Gly и Gln27Glu ассоциируется, наоборот, с меньшим риском сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, носительство аллеля Gln27 ассоциировалось со снижением эффективности β -АБ при лечении ХСН.

Тем не менее дальнейшие крупные проспективные клинико-генетические исследования должны подтвердить имеющиеся результаты, чтобы обосновать их клиническую значимость.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Levin MC, Marullo S, Muntaner O et al. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem* 2002; 277: 30429–35. DOI: 10.1074/jbc.M200681200
- Brodde OE. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22 (2): 107–25. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00557.x
- Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994; 33: 9414–9. DOI: 10.1021/bi00198a006
- Liggett SB. Molecular and genetic basis of beta2-adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 Pt 2): S42–6. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70272-1
- Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (19): 10483–8. DOI: 10.1073/pnas.97.19.10483

- Leineweber K, Heusch G. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 61–9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00187.x
- Litonjua AA, Gong L, Duan QL et al. Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenetics and genomics* 2010; 20 (1): 64–9. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333da66
- Cockcroft JR, Gazis AG, Cross DJ et al. Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension* 2000; 36 (3): 371–5. DOI: 10.1161/01.hyp.36.3.371
- Bruck H, Leineweber K, Büscher R et al. The Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo. *Pharmacogenetics* 2003; 13 (2): 59–66. DOI: 10.1097/00008571-200302000-00001
- Hahntow IN, Koopmans RP, Michel MC. The β_2 -adrenoceptor gene and hypertension: is it the promoter or the coding region or neither? *J Hypertens* 2006; 24: 1003–7. DOI: 10.1097/01.hjh.0000226185.06063.80
- Kitsios GD, Zintzaras E. Synopsis and data synthesis of genetic association studies in hypertension for the adrenoceptor receptors family genes: the CUMAGAS-HYPERT database. *Am J Hypertens* 2010; 23 (3): 305–13. DOI: 10.1038/ajh.2009.251
- Brodde OE. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther* 2008; 117 (1): 1–29. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.002
- Binder A, Garcia E, Wallace C et al. Haplotypes of the beta-2 adrenergic receptor associate with high diastolic blood pressure in the Caerphilly prospective study. *J Hypertens* 2006; 24 (3): 471–7. DOI: 10.1097/01.hjh.0000209983.28735.33
- Wallerstedt SM, Eriksson AL, Ohlsson C, Hedner T. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic beta2 receptor in a Swedish hypertensive population. *J Hum Hypertens* 2005; 19 (9): 705–8. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001897
- Ge D, Huang J, He J et al. Beta2-Adrenergic receptor gene variations associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. *Ann Hum Genet* 2005; 69 (1): 36–44. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2003.00093.x
- Tang W, Devereux RB, Kitzman DW et al. The Arg16Gly polymorphism of the beta2-adrenergic receptor and left ventricular systolic function. *Am J Hypertens* 2003; 16 (11 Pt 1): 945–51. DOI: 10.1016/s0895-7061(03)01001-x
- Snyder EM, Hulsebus ML, Turner ST et al. Genotype related differences in beta2 adrenergic receptor density and cardiac function. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38 (5): 882–6. DOI: 10.1249/01.mss.0000218144.02831.f6
- Wolk R, Snyder EM, Somers VK et al. Arginine 16 glycine beta2-adrenoceptor polymorphism and cardiovascular structure and function in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20 (3): 290–7. DOI: 10.1016/j.echo.2006.08.011
- Covolo L, Gelatti U, Metra M et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J* 2004; 25 (17): 1534–41. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.015
- Kaye DM, Smirk B, Williams C et al. β -Adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 379–82. DOI: 10.1097/00008571-200307000-00002
- Metra M, Covolo L, Pezzali N et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24 (1): 49–60. DOI: 10.1007/s10557-010-6220-5
- Troncoso R, Moraga F, Chiong M et al. Gln(27)→Glu beta(2)-adrenergic receptor polymorphism in heart failure patients: differential clinical and oxidative response to carvedilol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104 (5): 374–8. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00370.x
- Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998; 102: 1534–9. DOI: 10.1172/JCI4059
- De Groote P, Lamblin N, Helbecque N et al. The impact of beta-adrenoreceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 966–73. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.006
- Shin J, Lohmeyer MT, Gong Y et al. Relation of β_2 -adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 250–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.020
- Mansour AJ, Fontes RS, Canzi RA et al. Beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms Gln27Glu, Arg16Gly in patients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9: 50. DOI: 10.1186/1471-2261-9-50.
- Huang J, Li C, Song Y et al. ADRB2 polymorphism Arg16Gly modifies the natural outcome of heart failure and dictates therapeutic response to b-blockers in patients with heart failure. *Cell Discovery* 2018; 4: 57–60. DOI: 10.1038/s41421-018-0058-6
- Lanfear DE, Jones PG, Marsh S et al. β_2 -Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving b-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005; 294 (12): 1526–33. DOI: 10.1001/jama.294.12.1526
- Cresci S, Dorn GW, Jones PG et al. Adrenergic-pathway gene variants influence beta-blocker-related outcomes after acute coronary syndrome in a race-specific manner. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (10): 898–907. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.051
- Heckbert SR, Hindorf LA, Edwards KL et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation* 2003; 107 (15): 2021–4. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065231.07729.92
- Sotodehnia N, Siscovick DS, Vatta M et al. β_2 -Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation* 2006; 113: 1842–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582833

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАЕН, клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID:0000-0001-8228-1114

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. of the Russian Academy of Natural Sciences, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020

Влияние разных групп лекарственных средств на риск развития лекарственно-индуцированных эпилептических приступов

Т.М. Остроумова¹, Е.С. Акимова², А.И. Кочетков³, О.Д. Остроумова[✉]

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Одной из причин развития эпилептических приступов (ЭП) является воздействие тех или иных лекарственных средств. Лекарственно-индуцированные ЭП (ЛИЭП) и эпилептический статус могут также развиваться на фоне приема или отмены достаточно большого ряда препаратов. Наиболее часто возникновение ЛИЭП ассоциировано с приемом антидепрессантов, противосудорожных препаратов, антибиотиков, противоопухолевых препаратов, опиоидных анальгетиков, анестетиков и др. Осведомленность и адекватная оценка потенциального риска развития ЛИЭП на фоне назначенных пациенту препаратов, мониторингирование и коррекция факторов, определяющих и повышающих риск возникновения ЛИЭП, а также отмена или замена лекарственных средств, потенциально вызывающих ЭП, при развитии ЛИЭП, являются важнейшими лечебно-профилактическими мероприятиями, позволяющими предотвратить развитие ЛИЭП и эпилептического статуса.

Ключевые слова: эпилептические приступы, лекарственно-индуцированные эпилептические приступы, нежелательные побочные реакции.

Для цитирования: Остроумова Т.М., Акимова Е.С., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Влияние разных групп лекарственных средств на риск развития лекарственно-индуцированных эпилептических приступов. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 98–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200001

Review

Impact of different medication groups on drug-induced seizures risk

Tatiana M. Ostroumova¹, Elizaveta S. Akimova², Aleksei I. Kochetkov³, Olga D. Ostroumova[✉]

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

One of the reasons for the development of epileptic seizures (ES) is the effect of certain drugs. Drug-induced ES and status epilepticus can also develop due to administration or withdrawal of a large number of drugs. The most common drug-induced ES are associated with the use of antidepressants, antiepileptic drugs, antibiotics, antitumor drugs, opioid analgesics, anesthetics, etc. Awareness and adequate assessment of the potential risk of the development of drug-induced ES, monitoring and correction of factors that determine and increase the risk of drug-induced ES, as well as the withdrawal or change of drugs that potentially cause ES, are the most important preventive measures to prevent the development of drug-induced ES and status epilepticus.

Key words: epileptic seizures, drug-induced seizures, adverse drug reactions.

For citation: Ostroumova T.M., Akimova E.S., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Impact of different medication groups on drug-induced seizures risk. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 98–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200001

Введение

Эпилептические приступы (ЭП) являются серьезными нежелательными побочными реакциями (НПР) лекарственных препаратов. Исследования лекарственно-индуцированных ЭП (ЛИЭП) крайне затруднительны, поскольку не все пациенты могут назвать и/или точно называют все принимаемые ими лекарственные препараты.

Считается, что около 6,1% впервые возникших ЭП являются лекарственно-индуцированными [1]. Встречаемость ЭП увеличивается с возрастом [2, 3]. Так, среди лиц в возрасте 25–50 лет она составляет 5 случаев на 1 тыс. человек, в возрасте 55–64 лет – 7 случаев на 1 тыс. человек, а в возрасте 85–94 лет достигает 12 случаев на 1 тыс. человек [4]. В практике гериатров проблема ЛИЭП стоит особенно остро: по достижении возраста 75 лет около 10% людей в популяции будут иметь хотя бы 1 ЭП в анамнезе [2]. ЛИЭП и эпилептический статус (ЭС) могут также развиваться на фоне приема или отмены достаточно большого ряда препаратов. ЛИЭП могут не быть вовремя диагностированы, поскольку ЭП могут манифестировать в виде совершенно различных симптомов: от несколько измененного состояния сознания без каких-либо двигательных проявлений до генерализованных тонико-клонических приступов [5].

ЛИЭП могут развиваться как вследствие непосредственного токсического эффекта на центральную нервную си-

стему (ЦНС), так и в результате вторичных механизмов. Вторичными механизмами можно считать, например, возникновение ЭП вследствие гипогликемии на фоне применения препаратов производных сульфаниламидов [6]. Большинство ЛИЭП не приводит к серьезным последствиям. Однако повторяющиеся или длительные ЭП, а также ЭС могут привести как к необратимым повреждениям головного мозга [7], так и к другим жизнеугрожающим осложнениям: гипоксии, гипотензии, аспирации, гипертермии, рабдомиолизу и метаболическому ацидозу [8]. По данным ретроспективных исследований, ЭС развивался у 3,6–10% пациентов с ЛИЭП [9, 10].

ЛИЭП могут быть вызваны достаточно большим количеством лекарственных средств (ЛС) из разных групп [11]. Этот факт, а также низкая осведомленность практикующих врачей о данной НПР и послужили основанием для написания данного обзора.

Отдельные ЛС, ассоциированные с развитием ЛИЭП

Антидепрессанты – это весьма объемная группа психотропных ЛС, применяемых для лечения депрессии, они оказывают влияние на уровень нейромедиаторов, в частности серотонина, норадреналина и дофамина. Антидепрессанты могут обладать как противосудорожными, так и эпилептогенными свойствами. Противосудорожные

ские свойства проявляются при использовании препаратов в низких дозах, а epileptогенные – в более высоких. Например, трициклический антидепрессант (ТЦА) имипрамин обладает противосеизмическим эффектом в низких дозах, но в высоких дозах он может вызывать ЭП путем ингибирования пресинаптического обратного захвата норадренина [12]. При применении имипрамина в низкой дозе частота развития ЭП равна 0,1%, но она возрастает до 2% при использовании его в высоких дозах. При использовании бупропиона в дозе около 450 мг/сут риск развития ЭП равен 2–4%, в то время как при более низких дозах – 0,5–1% [11]. Дозозависимые эффекты антидепрессантов были подтверждены как *in vitro*, так и в экспериментальных исследованиях на моделях животных [12–14]. Однако известны случаи, когда антидепрессанты индуцировали возникновение ЭП и при использовании препаратов в терапевтических дозах.

Не все антидепрессанты обладают одинаковым по силе epileptогенным эффектом. Так, наименьшим epileptогенным потенциалом обладают тразодон, флуоксетин и флувоксамин. Напротив, наибольшая частота развития ЭП наблюдается при использовании мапротилина, амоксапина и бупропиона [11]. Очевидно, что данные препараты не должны назначаться пациентам, страдающим эпилепсией. Также очень важно помнить о межлекарственном взаимодействии: комбинации антидепрессантов между собой могут усилить epileptогенный потенциал каждого препарата в отдельности. Например, взаимодействие ингибиторов моноаминоксидазы с ТЦА может снизить порог возникновения ЭП [12].

В целом среди антидепрессантов наиболее epileptогенным потенциалом обладают ТЦА и тетрациклические антидепрессанты. Наиболее часто ЭП возникают при передозировке ТЦА, и такие случаи составляют 40% всех обращений в отделение неотложной помощи по причине возникновения ЭП. Чаще всего ЭП имеют вид генерализованных тонико-клонических припадков, однако могут проявляться по-разному в зависимости от анамнеза жизни и болезни. Свой epileptогенный потенциал антидепрессанты в основном реализуют путем блокирования ГАМКергической системы [12]. ТЦА, в частности имипрамин, помимо влияния на ГАМКергическую систему увеличивают концентрацию биогенных аминов (норадренина и серотонина) в синаптической щели [11, 14, 15], что также усиливает их epileptогенный потенциал. Имипрамин обычно назначается в суточной дозе 150–300 мг [16]. Как уже отмечено выше, препарат обладает дозозависимым epileptогенным потенциалом и частота развития ЭП на фоне его применения может достигать 4%, при этом факторы риска (ФР) присутствуют только у незначительного числа пациентов [13].

Мапротилин является тетрациклическим антидепрессантом II поколения, для которого характерно относительно небольшое антихолинергическое действие, он применяется в суточной дозировке 75–450 мг. ЭП были зарегистрированы у 25 (0,4%) из 6100 пациентов, принимавших препарат во время проведения клинических исследований. По данным постмаркетингового исследования, проведенного в США, риск возникновения ЭП на фоне лечения мапротилином приближался к 0,1% [17]. Были также опубликованы результаты 2 ретроспективных исследований, которые показали, что у большинства пациентов ЭП развивались в течение 6–7 дней от начала терапии данным ЛС или увеличения его суточной дозы [14, 17]. Эпилептотенный потенциал мапротилина объясняется в том числе его сильной липофильностью, повышением концентрации биогенных аминов (норадренина и серотонина) в синаптической щели. Также было выявлено, что, повышая норадренергическую активность, он практически не влияет на уровень и метаболизм серотонина [14].

Бупропион также обладает высоким дозозависимым epileptогенным потенциалом. При передозировке бупропиона очень высок риск возникновения ЭП [12]. Бупропион используется в суточной дозировке от 100 до 600 мг/сут. В нескольких крупных ретроспективных исследованиях [18–20], в которые были включены данные о 10 575 пациентах, показано, что ЭП развивались в 0,3% случаев в течение 1026 дней с момента начала лечения бупропионом. В других ретроспективных исследованиях установлено, что частота развития ЭП на фоне лечения бупропионом составила 0,2 и 0,4% соответственно, при этом у 8 из 15 больных, у которых развился ЭП, присутствовали дополнительные ФР [11, 19]. Было доказано, что бупропион влияет на норадренергические и дофаминергические связи, но не влияет на серотонинергические [21].

Что касается других групп антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – флуоксетин, сертралин и пароксетин; ингибиторов моноаминоксидазы и тразодона), то они могут индуцировать возникновение ЭП только при использовании высоких доз, снижая порог возникновения ЭП, но в целом эти препараты обладают низким epileptогенным потенциалом [11–13]. ЭП при передозировке селективных ингибиторов обратного захвата серотонина развивались у 2% пациентов [11]. В целом риск возникновения ЭП при использовании этой группы антидепрессантов гораздо меньше по сравнению с ТЦА, мапротилином или бупропионом [12].

Антипсихотики (нейролептики) – психотропные препараты, способные устранять бред, галлюцинации, другие проявления психоза, при этом не нарушающие сознание, но подавляющие психомоторное возбуждение. Как известно, почти все используемые антипсихотические средства могут провоцировать ЭП у предрасположенных к ним пациентов. ЭП, индуцированные антипсихотическими препаратами, встречаются примерно в 1% случаев [12]. Механизм возникновения ЭП при использовании антипсихотиков связан с их непосредственным влиянием на различные нейротрансмиттерные системы. Те препараты, у которых аффинность к гистаминовой, адренергической и серотонинергической системе выше, вызывают ЭП значительно чаще, чем препараты с более низкой аффинностью. Также большую роль в индукции ЭП играет блокада антипсихотическими препаратами дофаминергической системы [13].

Пациенты, страдающие ЭП и принимающие противосеизмические препараты, имеют более высокий риск развития ЭП на фоне приема антипсихотиков, в том числе и за счет межлекарственного взаимодействия [13]. Также имеются данные, указывающие на то, что риск возникновения ЭП больше в первые дни приема антипсихотических ЛС и при их отмене. ЭП чаще возникают при передозировке данными препаратами [12]. Риск развития ЭП также разнится в зависимости от конкретного представителя из группы антипсихотиков [11].

Так, фенотиазин повышает риск возникновения ЭП даже у пациентов без дополнительных ФР их развития, ингибируя ГАМКергическую нервную передачу [12, 13]. Риск развития ЭП различается также в зависимости от вида фенотиазинов, так, алифатические фенотиазины (хлорпромазин, промазин и трифлуоперазин) обладают самым высоким epileptогенным потенциалом [16, 22]. По результатам проведенного проспективного исследования, в котором в течение 4 лет наблюдали 859 пациентов, принимающих алифатические фенотиазины [22], было выявлено, что даже у пациентов без ФР развития ЭП при лечении данными препаратами в высоких дозах возникали ЭП. Другие фенотиазины (ацетопеназин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин) обладали значительно меньшим epileptогенным потенциалом [13].

Прием хлорпромазина также ассоциирован с высоким риском возникновения ЭП: вероятность их возникновения на

фоне его применения составляет около 2,1%. При этом эпилептогенный потенциал препарата дозозависим: при дозе менее 200, 200–900 и более 900 мг/сут риск возникновения ЭП составляет 0,3, 0,7 и 9% соответственно. Комбинация хлорпромазина с другими психотропными препаратами значительно повышает риск развития ЭП [11].

Среди более новых антипсихотиков наибольший риск развития ЭП ассоциирован с применением клозапина: он снижает порог возникновения судорог, его эпилептогенный эффект также является дозозависимым [11, 12]. Клозапин обладает высоким сродством к дофаминовым D₄-рецепторам и низким сродством к рецепторам дофамина D₂, блокирует кортикальные рецепторы, а не рецепторы в стриатуме, что влечет повышенный риск развития экстрапирамидных расстройств и ЭП [15]. Постмаркетинговое исследование, проведенное в США, показало, что среди 1418 пациентов, принимавших клозапин, ЭП возникали в 2,8% случаев, после 10 лет лечения препаратом – в 10% случаев. Также данное исследование продемонстрировало, что риск развития ЭП на фоне терапии клозапином дозозависим: самая высокая частота развития ЭП была у пациентов, принимающих клозапин в суточной дозе 600 мг и более [22]. В других исследованиях выявлено, что риск развития ЭП при использовании данного препарата варьирует от 1,3 до 20% [13]. S. Rasia и соавт. в крупном ретроспективном исследовании обнаружили причинно-следственную связь между использованием клозапина и развитием ЭП. Авторы рассмотрели все зарегистрированные случаи ЭП у пациентов, принимающих клозапин, и выявили, что у 71 (1,3%) пациента из 5629 развились генерализованные тонико-клонические припадки, у 24 пациентов имели место повторные ЭП. Следует обратить внимание на тот факт, что 44 пациента одновременно принимали и другие психотропные препараты, а 16 пациентов имели отягощенный анамнез по эпилепсии [23]. В 2 проспективных исследованиях показано, что у пациентов, не имеющих ФР возникновения ЭП, на фоне использования клозапина ЭП развивались с частотой 2 и 7,4% [13].

Возникновение ЭП также отмечено на фоне приема оланзапина и зотепина [24]. Зотепин обладает высокой аффинностью к сайтам связывания с рецепторами серотонина 5-HT₁ в коре головного мозга, что способствует возникновению ЭП [12].

Противоэпилептические препараты – ЛС, обладающие способностью предупреждать развитие ЭП у больных эпилепсией. Точный механизм их действия до конца не изучен, однако считается, что основным являются торможение активирующих нейронов и активация тормозных систем [11]. Однако противоэпилептические препараты также способны индуцировать возникновение ЭП или ухудшать течение уже имеющихся приступов [12]. Механизм возникновения ЭП в этих ситуациях до конца не изучен, однако можно предположить, что он не всегда связан непосредственно с эпилептогенным неблагоприятным эффектом препарата. В некоторых случаях ЭП на фоне противоэпилептической терапии возникали у пациентов, уже страдающих ЭП или эпилепсией. Также ЭП могут быть следствием передозировки противоэпилептических препаратов или возникать в результате прекращения их приема [11].

К факторам, повышающим риск возникновения ЭП на фоне приема противоэпилептических ЛС, относят [12]:

- неадекватный подбор фармакотерапии при эпилепсии;
- снижение концентрации ЛС в сыворотке крови;
- явления так называемой «парадоксальной интоксикации», особенно при использовании фенитоина или карбамазепина;
- наличие лекарственно-индуцированной энцефалопатии;
- прогрессирующее ухудшение неврологического состояния и увеличение частоты возникновения ЭП у пациентов, страдающих эпилепсией;
- появление рефрактерности к ранее эффективной терапии;

- неблагоприятное межлекарственное взаимодействие;
- передозировка препарата, приводящая к нейротоксичности;
- нарушение электролитного обмена в тканях ЦНС (например, гипонатриемия, развившаяся на фоне приема карбамазепина);
- снижение биодоступности противоэпилептического препарата;
- резкая отмена приема противоэпилептических ЛС (например, отмена барбитуратов при падении уровня фенобарбитала в крови ниже 20 мг/л).

Пациенты с эпилепсией, которые резко прекращают принимать карбамазепин, подвержены более высокому риску возникновения ЭП по сравнению с теми пациентами, кто постепенно прекращает прием препарата [12].

Наибольший риск возникновения ЭП, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, имеется у детей с тяжелой эпилептической энцефалопатией, у пациентов с высокой частотой возникновения ЭП или смешанными ЭП, а также у пациентов с полипрагмазией [25].

Карбамазепин способен вызвать возникновение ЭП у детей со смешанными эпилептическими расстройствами, чаще генерализованными ЭП, у них может наблюдаться ухудшение состояния после использования препарата [12]. Также сообщалось, что карбамазепин вызывает миоклонические, атонические приступы и абсансы. Высокие дозы карбамазепина могут привести к развитию ЭП без каких-либо других признаков нейротоксичности. Сообщалось также о случаях возникновения ЭС после передозировки карбамазепина [26].

Окскарбазепин по химическому строению сходен с карбамазепином, он может усугубить миоклонические судороги и абсансы при идиопатической генерализованной эпилепсии [27].

Бензодиазепины могут вызывать развитие ЭС при внутривенном введении у детей, находящихся в группе риска (с синдромом Леннокса–Гастро). Также есть данные, что ЭП могут провоцироваться пропиленгликолем, содержащимся в инъекционной форме препарата [12].

Фенитоин может усугубить течение ЭП, особенно светочувствительных, сложных парциальных ЭП. ЭП также могут являться случайным проявлением токсичности фенитоина [12].

Применение вальпроевой кислоты ассоциируется с парадоксальным усилением ЭП и эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). ЭП могут быть следствием энцефалопатии, вызванной вальпроевой кислотой, у пациентов со сложными парциальными припадками. Вальпроевая кислота может иногда провоцировать возникновение/учащение абсансов без явлений энцефалопатии. Она может иногда вызывать ЭС [12]. Также сообщалось о безсудорожном ЭС, вызванном вальпроатиндуцированной гипераммонемической энцефалопатией [28].

Применение вигабатрина реже ассоциируется с развитием ЭП. Чаще всего этот препарат провоцирует развитие ЭП у пациентов с устойчивыми к терапии генерализованными ЭП. Однако имеются сообщения и о развитии ЭС на фоне лечения вигабатрином [12].

В последние годы появились данные, что ламотриджин может фактически усугубить течение тяжелой миоклонической эпилепсии и не должен применяться у таких больных [12].

Антибиотики

То, что антибиотики обладают эпилептогенным потенциалом, впервые было выяснено при мониторинговании НПР пенициллинов [29], а в последующем обнаружены и другие антибиотики, способные индуцировать ЭП. Риск возникновения ЭП, ассоциированных с использованием антибиотиков, в среднем колеблется от 0,04 до 0,5% в зависимости от класса используемого антимикробного средства [30]. Довольно большое значение при анализе ФР развития

ЭП у пациентов, принимающих антибиотики, придают повышенную проницаемости и повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), возрасту пациентов (пожилой и старческий возраст) и наличию заболеваний печени и почек [11, 12].

β -Лактамные антибиотики обладают более сильным эпилептогенным потенциалом по сравнению с другими группами антибиотиков. Вероятный механизм их эпилептогенного эффекта заключается в ингибировании ГАМКергической системы при связывании β -лактаманного кольца с рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), иными словами, происходит неконкурентное (пенициллин) или конкурентное (цефалоспорины) ингибирование рецептора ГАМК [11, 12, 29]. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что некоторые β -лактамы обладают нейротоксичностью (например, полусинтетические пенициллины, бензилпенициллин и цефалоспорины, в частности цефепим) [13]. Несмотря на то, что пенициллин нелегко проникает через ГЭБ, парентеральное введение больших доз или повышение проницаемости ГЭБ может вызвать повышенную нервную возбудимость и ЭП [12]. Также считается, что синтетические пенициллины имеют меньший риск развития ЭП по сравнению с природными пенициллинами. Чаще всего ЭП развиваются во временном промежутке от 12–74 ч после начала приема пенициллина и могут продолжаться до 2 нед после окончания приема препарата [31].

Цефалоспорины имеют аналогичный пенициллину механизм развития ЭП, об их эпилептогенном потенциале сообщалось в ряде исследований [32, 33], в том числе и у пациентов без дополнительных ФР [33]. Есть мнение, что цефалоспорины являются более эпилептогенными, чем пенициллины, за счет конкурентного ингибирования ГАМК-рецепторов в отличие от неконкурентного ингибирования пенициллинами [29]. Кроме того, имеются данные, что цефалоспорины также являются агонистами глутаматергических рецепторов N-метил-D-аспартата [34]. Среди цефалоспоринов наибольшим эпилептогенным потенциалом обладают цефазолин и, в меньшей степени, цефалоспирин, также эпилептогенный эффект обнаружен у цефепима [29]. Цефалоспорины обладают нейротоксичностью: у 10% принимающих цефалоспорины пациентов, у которых имели место симптомы нейротоксичности, зафиксированы ЭП, а у других 10% на ЭЭГ выявлялся бессудорожный ЭС [11]. Около 50% случаев развития ЭП были ассоциированы с некорректной дозой ЛС, а также с острой или хронической почечной недостаточностью [11, 13].

Карбапенемы – синтетические β -лактамы антибиотики широкого спектра действия, активно используемые для лечения серьезных мультирезистентных бактериальных инфекций в условиях стационара, особенно в отделениях интенсивной терапии, также обладают эпилептогенными свойствами. Их эпилептогенный эффект, так же как у других β -лактамов антибиотиков, реализуется путем ингибирования ГАМКергических рецепторов. Более сильный эпилептогенный потенциал карбапенемов по сравнению с другими β -лактамами антибиотиками обусловлен лучшим проникновением в ЦНС через ГЭБ (боковая цепь содержит более гидрофобные радикалы) [32].

В нескольких проспективных исследованиях было выявлено возникновение ЭП у пациентов, получавших имипенем (4 исследования) и меропенем (3 исследования) [13]. Среди препаратов данной группы особое значение придают имипенему как наиболее эпилептогенному препарату среди карбапенемов [11]. Повышенную эпилептогенность препарата объясняют в том числе его большей гидрофобностью, а значит, и более легким прохождением через ГЭБ. Другим важным свойством имипенема, увеличивающим риск развития ЭП на фоне его приема, является способность взаимодействовать с вальпроевой кислотой и снижать ее плазменную концентрацию [29]. Согласно литера-

турным данным, ЭП развиваются у 0,9% пациентов, применяющих имипенем в качестве монотерапии, и у 2–3% больных в случае комбинации имипенема с другими антибиотиками [11]. Результаты крупного исследования [35] показали, что из 3% пациентов, у которых на фоне лечения имипенемом развились ЭП, только у 0,9% выявлена четкая причинно-следственная связь между приемом препарата и возникновением ЭП, у остальных же пациентов ЭП были ассоциированы с другими причинами. В этом же исследовании [35] было отмечено, что ЭП возникали в среднем через 7 дней от начала терапии карбапенемами. Применение меропенема также ассоциировано с развитием ЭП, хотя и в более редких случаях [13, 29].

Фторхинолоны – это антибактериальные средства, используемые для лечения инфекций мочевыводящих и дыхательных путей, венерических заболеваний, желудочно-кишечных инфекций и инфекций кожи и мягких тканей. Данные препараты также способны индуцировать ЭП, в этом отношении особое внимание привлечено к офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, норфлоксацину и алатрофлоксацину [13]. Чаще всего эпилептогенное действие данных препаратов фиксировалось в исследованиях, описывающих отдельные клинические случаи, но в 2 исследованиях сообщалось о возникновении ЭП у нескольких пациентов, лечившихся фторхинолонами (офлоксацин и ципрофлоксацин) [36, 37].

Механизм возникновения эпилептических припадков при использовании фторхинолонов такой же, как и в случае с другими β -лактамами антибиотиками: конкурентное ингибирование ГАМК-рецепторов в ЦНС. Помимо этого в экспериментальных исследованиях на животных выявлен их агонистический эффект на рецепторы глутамата N-метил-D-аспартата [13, 29].

Существует также мнение, что при пероральном приеме фторхинолонов нет повышенного риска развития ЭП, а их возникновение объясняется наличием острого инфекционного процесса, по поводу которого фторхинолоны были назначены [29].

Противотуберкулезные препараты также способны индуцировать появление ЭП у определенных групп пациентов. Некоторые исследования сообщают об ЭП, индуцированных изониазидом, бактериостатическим противотуберкулезным антибиотиком, что более часто бывает у детей [11]. Эпилептогенное действие изониазида объясняется тем, что благодаря своей структуре, аналогичной пиридоксину (кофактору глутаматдекарбоксилазы – фермента, катализирующего преобразование глутамата в ГАМК путем декарбоксилирования), он связывается с активным центром этого фермента и ингибирует синтез ГАМК [12, 29]. Тем самым в ЦНС снижается уровень ГАМК и возрастает уровень глутамата, который является возбуждающим нейромедиатором, что и способствует возникновению и усилению эпилептиформной активности в клетках ЦНС. Кроме того, изониазид способен дезактивировать пиридоксин, образуя с ним неактивные комплексы, выводимые с мочой, снижая его абсолютное количество [29].

Метронидазол используется для лечения инфекций, вызванных анаэробными бактериями и некоторыми простейшими. Основным неблагоприятным побочным эффектом данного препарата является нейротоксичность, способность индуцировать периферическую невропатию, кроме того, он также может индуцировать и возникновение ЭП, что связано с образованием структурных очаговых повреждений в головном мозге и возникновением метронидазолиндуцированной энцефалопатии [29]. Метронидазолиндуцированная энцефалопатия возникает из-за вмешательства метронидазола в метаболизм тиамина и нарушения его обмена, возникновения токсичных радикалов [38]. Метронидазол способствует и повышению уровня моноаминов в головном мозге [29], что также увеличивает его эпилептогенный потенциал.

Что касается других антибактериальных препаратов, то существуют данные об ЭП, которые были ассоциированы с приемом макролидов, аминогликозидов и оксазолидинонов, однако точный механизм и достоверная причинно-следственная связь между приемом этих препаратов и развитием ЭП не установлены [29].

Следует отметить, что в случаях с антибактериальными препаратами очень сложно доказать причинно-следственную связь между приемом препарата и возникновением ЭП, так как, возможно, причиной данных ЭП послужил сам инфекционный процесс, по поводу которого назначили антибактериальные препараты [11, 29]. Также во время инфекционного процесса часто меняется проницаемость ГЭБ, что значительно (от 20 до 30%) увеличивает концентрацию препаратов в ЦНС. Имеет значение способ введения антибактериальных ЛС: при инвазивном введении ЛС риск развития ЭП значительно выше по сравнению с пероральным или внутривенным введением [29].

Противомаларийные препараты в стандартных терапевтических дозах могут вызывать ЭП даже у здоровых людей. Сообщалось, что с возникновением ЭП ассоциирован прием мефлохина. Механизм развития ЭП, вызванных противомаларийными препаратами, до конца не изучен, но известно, что хлорохин ингибирует активность глутаматдегидрогеназы и может снижать концентрацию ингибирующего нейромедиатора ГАМК [12].

Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты) и иммуномодуляторы

Иммунодепрессанты – средства, угнетающие иммунные реакции. Это необходимо, например, при пересадке органов и тканей. Иммуномодуляторы – препараты животного, микробного, дрожжевого и синтетического происхождения, обладающие специфической способностью стимулировать иммунные процессы и активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) и дополнительные факторы иммунитета (макрофаги и др.) [39]. Среди данных групп препаратов также встречаются ЛС, способные индуцировать ЭП [11].

Циклоспорин относится к группе иммунодепрессантов, эффективен в профилактике острой реакции «трансплантат против хозяина» [13]. Начальная суточная доза препарата составляет 15 мг/кг, в последующем ее увеличивают до 2–6 мг/кг [40]. По данным ряда ретроспективных исследований [13, 40]. ЭП возникали у пациентов, принимающих циклоспорин и не имеющих дополнительных ФР, в 0,5–3,9% случаев в широком временном интервале (2–180 дней от начала терапии). В этих исследованиях также сообщалось, что у тех пациентов, у которых были более высокие уровни циклоспорина в плазме крови (250 мкг/мл и более), частота ЭП была гораздо выше (они наблюдались у 4 из 5 пациентов). Также доказано прямое нейротоксическое действие циклоспорина, выражающееся острым психозом, тремором с поражением белого и/или серого вещества головного мозга, причем после прекращения приема препарата симптомы исчезали [13].

Интерферон-α является признанным противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим препаратом, применяемым для лечения хронических вирусных гепатитов и новообразований кроветворной и лимфатической систем [13]. Риск возникновения ЭП у разных групп пациентов, принимающих данный препарат, был рассчитан в 2 исследованиях. В одном из них сообщили о возникновении симптомов у 0,07% пациентов [41], причем epileptogenic эффект оказался дозозависимым. Считается, что интерферон-α повышает возбудимость нервных клеток, вызывая спонтанную и индуцированную электрическую активность [42]. Однако согласно другим данным при использовании этого препарата ЭП возникают у 1–4% пациентов, чему способствуют нарушение ГЭБ и токсическое воздействие препарата на кору головного мозга [43].

Считается, что иммунодепрессанты вызывают лейкоэнцефалопатию, которая способна проявляться в том числе и ЭП [12].

Противоопухолевые препараты

Среди онкологических больных ЭП отмечаются примерно у 13% пациентов, по другим данным, на ЭП приходится 5% неврологических осложнений у этой группы пациентов. Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, наиболее восприимчивы к факторам, способным вызвать ЭП, поэтому ЭП у детей развиваются значительно чаще по сравнению со взрослыми пациентами. Существует очень большое количество причин возникновения ЭП у онкологических больных: первичные опухоли головного мозга, метастазы опухолей других локализаций в головной мозг, метаболические психические нарушения и, конечно, воздействие ЛС. ЛИЭП чаще встречаются во время интенсивной противоопухолевой терапии, чем при пролонгированном, паллиативном лечении, а также у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью и при приеме высоких доз противоопухолевых препаратов [11].

Многие противоопухолевые препараты индуцируют возникновение эпилептических приступов, это свойство является их доказанной НПР [12].

Хлорамбуцил используется в основном для лечения онкологических заболеваний лимфатической кроветворной системы, ходжкинских и неходжкинских лимфом, макроглобулинемии Вальденстрема и др. Суточная доза препарата составляет 0,2 мг/кг в течение 4–8 нед [13]. Существует только одно ретроспективное исследование, в котором описано возникновение 7 ЭП (в исследовании оценивали данные истории болезни 91 пациента, проходившего курс терапии хлорамбуцилом в дозировке 1,5–36,7 мг/кг) [44]. В среднем ЭП возникали на 6–90-й день с момента начала терапии, и ни у одного пациента не было дополнительных ФР. Хлорамбуцил является нейротоксичным препаратом благодаря гидролизу исходного соединения и алкилированию его метаболитов, обладающих структурным сходством с метаболитами этанола и хлоралгидрата [13].

Опиоидные анальгетики

В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что опиоидные пептиды могут вызывать эпилептиформную активность на ЭЭГ, что опосредовано воздействием на специфические опиоидные рецепторы, а также было выявлено, что эта активность может быть нивелирована опиоидными антагонистами, такими как налоксон [12].

Морфин может вызывать ЭП при использовании в больших дозах у новорожденных и детей грудного возраста, чему способствует незрелость ГЭБ. У взрослых пациентов ЭП возникают значительно реже, чаще всего после интраспинального введения морфина или других опиоидов [12].

Меперидин (петидин) – один из препаратов из группы фенилпиперидина, относится к агонистам опиоидных рецепторов, в организме метаболизируется до норпетидина, который обладает более сильным epileptogenic потенциалом и более слабым анальгетическим эффектом [12]. О петидининдуцированных ЭП сообщалось несколько раз, в том числе при внутримышечном и внутривенном его применении [11]. Налоксон не устраняет токсичность норпетидина и даже, наоборот, может усилить его epileptogenic потенциал [12].

Трамадол – опиоидный анальгетик, относящийся к группе частичных агонистов опиоидных рецепторов. Среди анальгетиков трамадол обладает наибольшим (доказанным) epileptogenic потенциалом. Так, в специальном обзоре сообщалось, что из 190 случаев токсичности трамадола в 13,7% у пациентов развивались ЭП. Также в другом литературном обзоре сообщалось, что ЭП развивались в

55% случаев интоксикации трамadolом, причем 90% этих ЭП были однократными, и 84% произошли в течение 24 ч после приема токсической дозы. Авторы сделали вывод о том, что регулярное/длительное применение трамadolu, особенно при использовании высоких и токсических доз данного ЛС, предрасполагает к возникновению ЭП. Однако также было выявлено, что ЭП могут возникать и при использовании терапевтических доз трамadolu, особенно у пациентов, страдающих эпилепсией [11].

Анестетики

ЭП являются характерной особенностью побочных эффектов местных анестетиков. Чаще всего они возникают после повторного эпидурального введения тетракаина. Лидокаин, используемый в качестве местного анестетика, может вызвать ЭП у пациентов с эпилепсией в анамнезе [12].

Препараты для общей анестезии также способны индуцировать возникновение ЭП. Несмотря на то, что *пропофол* используется в лечении резистентного к терапии ЭС, он также может индуцировать возникновение ЭП [11, 13]. Это предположение было высказано в связи с появлением ЭП или эпилептиформной активности, подтвержденной на ЭЭГ, у 24 и 40% пациентов соответственно, получавших пропофол в качестве анестезии [11]. В специальном систематическом обзоре [45], в который были включены 55 исследований, содержащие данные о 70 пациентах, не имевших в анамнезе эпилепсии и принимавших пропофол в дозе 0,5–5,2 мг/кг, в 24 (34%) случаях было выявлено развитие ЭП во время начала введения препарата, в 28 (40%) случаях – во время действия препарата и в течение первых 33 мин после прекращения действия препарата, а также в 16 (23%) случаях – в течение 6 дней после введения препарата. При этом 24 (34%) пациентам была выполнена ЭЭГ: эпилептическая активность отмечена у 5 пациентов. Показано, что большинство ЭП возникало в индукционном периоде и периоде действия препарата, т.е. в то время, когда концентрация препарата была максимальна [45]. Возникновение ЭП на фоне лечения пропофолом связывают с тем, что препарат воздействует на рецепторы ГАМК [13].

Севофлюран также способен индуцировать возникновение ЭП, что было доказано благодаря выявлению эпилептиформной активности с помощью ЭЭГ – у 50–60% детей и взрослых во время проведения анестезии данным препаратом. Также в других исследованиях с помощью ЭЭГ показан дозозависимый эпилептогенный потенциал севофлюрана [11]. Эпилептогенность севофлюрана была подтверждена с помощью проведения проспективных и рандомизированных клинических исследований [46, 47]. Всего обследованы 129 человек, при этом ни у одного из них не было ФР возникновения ЭП. Клинически выраженный ЭП возникал в разных группах обследованных лиц с частотой до 12% в течение 90 мин после введения препарата, в то время как эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрировалась в 70–100% случаев [46]. Было отмечено, что клинически выраженные ЭП возникали в случае введения более высокой дозы препарата даже у здоровых испытуемых [47]. Механизм развития ЭП связывают с тем, что севофлюран обладает сильным ингибирующим воздействием на ГАМКергическую систему [13].

Антихолинергические средства

В ряде публикаций среди ЛС, ассоциированных с развитием ЛИЭП, упоминаются и антихолинергические ЛС. Имеются данные, что среди взрослых пациентов около 10% случаев ЛИЭП ассоциированы с применением антихолинергических ЛС, а среди детей с ЛИЭП в 22% случаев ЭП были ассоциированы с приемом антихолинергических ЛС или антигистаминных препаратов. По данным исследований, наибольшим эпилептогенным потенциалом обладают дифенгидрамин, хлорфенамин и доксиламин [11].

Антифибринолитики

Некоторые ЛС из этой группы также могут обладать некоторым эпилептогенным потенциалом. Так, например, транексамовая кислота и эпислон-аминокапроновая кислота способны вызвать ЭП, в отличие от аprotинина. Чаще всего ЭП развивались в раннем послеоперационном периоде у кардиологических пациентов после операций на сердце. Также в группу риска входят пациенты с болезнью почек, пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство на других органах и системах, а также пациенты с кровохарканием. В случае использования транексамовой кислоты риск возникновения ЭП является дозозависимым. Это выявлено в ретроспективных исследованиях, по данным которых частота развития ЭП при использовании стандартных доз препарата составляет 0,5–1%, а при использовании более высоких доз (более 100 мг/кг) увеличивается до 6,4–77,3%. В проспективных исследованиях частота развития ЭП при использовании транексамовой кислоты составляла 3% [11].

Стимулирующие препараты, используемые при синдроме дефицита внимания/гиперактивности

Метилфенидат и *атомоксетин* в случае передозировки также способны индуцировать развитие ЭП. Однако в одном из исследований показано, что эти препараты не увеличивают риск развития ЭП у не предрасположенных к ним детей. Были обследованы дети с эпилептиформными разрядами на ЭЭГ и дети с нормальной ЭЭГ. Стимулирующие препараты, использовавшиеся для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности, не повышали риска развития ЭП у детей с нормальной ЭЭГ, тогда как у детей с наличием эпилептиформной активности на ЭЭГ наблюдался повышенный риск развития ЭП [11].

β-Адреноблокаторы при введении в терапевтических дозах оказывают противосудорожное действие, однако при передозировке способны вызывать ЭП. Вероятнее всего механизм возникновения ЭП связан с развитием брадикардии, тяжелой гипогликемией (известные побочные эффекты препаратов этой группы), неспецифическим действием на центрально расположенные нейроны (мембраностабилизирующий эффект), поскольку препараты, обладающие высокой липофильностью, способны проникать в ткани [12].

Стимуляторы ЦНС – группа ЛС, которые обладают способностью вызывать дозозависимое возбуждение ЦНС, приводящее к возникновению ЭП [12]. Стимуляция нервных клеток может происходить на уровне коры, ствола мозга или спинного мозга [14]. К стимуляторам ЦНС относятся кофеин, кокаин, теofilлин, амфетамин, эфедрин и метилфенидат.

Кофеин обладает собственной судорожной активностью благодаря антагонистическому воздействию на аденозиновые рецепторы. Экспериментальные исследования на животных выявили изменения в активности норэпинефрина, дофамина и серотонина при воздействии на них данным веществом. Препарат также действует непосредственно на тонус сосудов мозга, вызывая сужение сосудов и уменьшение мозгового кровотока [12].

Теofilлин, как и другие ксантины, – мощный стимулятор ЦНС. ЭП являются известной НПР теofilлина, они обусловлены его токсическим действием и могут возникать даже при использовании терапевтических доз препарата. ЭС был зарегистрирован у детей с бронхиальной астмой с сывороточным уровнем теofilлина в пределах терапевтического диапазона [12]. Точный механизм ЭП, вызванных теofilлином, неизвестен, но предполагают, что он обусловлен его способностью ингибировать аденозиновые рецепторы типа A₁ [48]. Особую осторожность необходимо соблюдать при назначении теofilлина пациентам с лихорадкой, которые уже находятся в группе риска по развитию

ЭП, в таких клинических ситуациях описаны даже ЭП со смертельных исходом [49].

Ацетилсалициловая кислота тоже способна вызвать развитие ЭП благодаря своему нейротоксическому эффекту [12]. ЭП являются одним из симптомов салицилатной интоксикации, которая наступает из-за выраженного снижения глюкозы и скорости метаболизма в головном мозге благодаря разобщению процессов тканевого дыхания и фосфорилирования.

Тироксин снижает порог судорожной готовности, чаще всего ЭП возникают у пациентов с болезнью Грейвса [12].

ЭП возникают также и **при отмене определенных препаратов**, например при прекращении приема диазепама или некоторых анксиолитиков. Данный эффект объясняется тем, что эти ЛС усиливают ГАМКергическую передачу в ЦНС, при их длительном применении в ЦНС происходят адаптивные изменения, поэтому при резкой отмене этих препаратов возникает резкая ГАМКергическая недостаточность, что и приводит к возникновению эпилептической активности [12].

Вакцины. Поствакцинальный энцефаломиелит является установленным осложнением вакцинации, и ЭП – одно из важнейших его проявлений. Вакцина против коклюша (обычно вводимая с вакциной против дифтерии и столбняка) одна из наиболее популярных, поэтому существуют рекомендации, включающие запрет на ее проведение детям, у которых уже была серьезная нежелательная реакция на предыдущую вакцинацию, имеются выраженные прогрессирующие неврологические нарушения, эпилепсия в анамнезе [12]. Детям, у которых на фоне высокой температуры развиваются фебрильные судороги, не рекомендуются вакцины, способные вызывать лихорадку [11].

Внутрисосудистые контрастные вещества, используемые в диагностических целях, обычно представляют собой натриевые или метилглюкаминные соли трийодированных производных бензойной кислоты. Их эпилептогенное действие является результатом прямого токсического воздействия на кору головного мозга, что связано с нарушением ГЭБ, а также повреждением мембран нейронов. Данные препараты практически безопасны при введении их в небольших количествах, так как не способны проникать через неповрежденный ГЭБ. Риск возникновения нейротоксических эффектов возрастает при увеличении плазменной концентрации препарата или повреждении ГЭБ. Наиболее опасны средства, используемые для миелографии, цистернографии и вентрикулографии. Сообщалось о множественных ЭП во время и после проведения метризамидной миелографии. Метризамид конкурентно ингибирует гексокиназу головного мозга, что и способствует возникновению ЭП [12]. Миелография с использованием йодамида связана с риском возникновения ЭП у не страдающих эпилепсией и может вызывать ЭС у пациентов с эпилепсией в анамнезе [50].

С возникновением ЭП ассоциирован и прием некоторых **лекарственных трав** [Nux VOMICA (стрихнин), Scilicium henryi и др.]. К большому сожалению, и пациенты, и врачи плохо информированы о таком побочном эффекте при их применении, это связано в том числе и с недостатком информации о механизмах возникновения побочных эффектов лекарственных трав. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных было выявлено, что некоторые лекарственные травы в обычных дозах вызывают ЭП практически в 100% случаях [11].

Тактика ведения пациентов с ЛИЭП

Существующие клинические рекомендации Международной противосудорожной лиги нацелены на лечение и профилактику ЭП и ЭС в рамках лечения эпилепсии [51]. В связи с достаточно низкой распространенностью ЛИЭП в популяции и большим количеством препаратов, которые

способствуют их возникновению, специфические рекомендации по их лечению и профилактике не разработаны. Соответственно, необходимо четко выявлять пациентов, находящихся в группе риска развития ЛИЭП: пожилые пациенты, получающие большое количество ЛС, пациенты с заболеваниями печени и почек, пациенты, страдающие эпилепсией или имевшие ЭП в анамнезе. Также крайне желательно придерживаться принципов рациональной фармакотерапии, т.е. избегать одновременного назначения нескольких ЛС, способных вызывать ЭП, или их резкой отмены, а также тщательно подбирать дозу ЛС [11]. У пожилых пациентов может быть целесообразен мониторинг концентрации препаратов в крови (например, при приеме антидепрессантов) [52]. Большая часть впервые возникших ЛИЭП купируется самостоятельно после выявления и отмены ЛС [53]. Отдельные работы изучали воздействия противосудорожных ЛС для лечения ЛИЭП, вызванных клозапином и карбапенемами [54, 55]. Из клинических рекомендаций нами обнаружены лишь рекомендации Американского общества регионарной анестезии и лечения боли (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) [56], в которых обсуждается вопрос о лечении ЭП, вызванных лидокаином. Так, препаратами первого ряда являются бензодиазепины. При их неэффективности рекомендовано применение липидной эмульсии пропофола в низких дозах (уровень доказанности IV) или низкие дозы сукцинилхолина (уровень доказанности IC) [56]. Если ЛИЭП трансформировался в ЭС, необходимо срочно начинать лечение, поскольку данное осложнение является жизнеугрожающим [9, 10]. Тактика выбора ЛС для терапии ЛИЭС не отличается от схемы лечения ЭС [11].

Таким образом, проблема ЛИЭП диктует необходимость осведомленности врачей разных специальностей, прежде всего неврологов и гериатров, о механизмах действия различных ЛС, ФР развития их НПР, межлекарственном взаимодействии, принципах рациональной фармакотерапии, методах мониторинга безопасности ЛС. В случае развития ЭП, особенно впервые возникшего, необходимо помнить о возможности его ассоциации с приемом ЛС, провести анализ всех лекарственных назначений у данного пациента и, при необходимости, скорректировать схему фармакотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Pesola GR, Avsarala J. Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. J Emerg Med 2002; 22 (3): 235–9.
2. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. Lancet 2000; 355 (9213): 1441–6.
3. Leppik IE, Birnbaum AK. Epilepsy in the elderly. Ann N Y Acad Sci 2010; 1184: 208–24.
4. Franson KL, Hay DP, Neppe V et al. Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. Drugs Aging 1995; 7 (1): 38–48.
5. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Нервные болезни. Частная неврология и нейрохирургия. М.: МИА, 2014.
[Parfenov V.A., Yakho N.N., Damulin I.V. Nervous diseases. Private neurology and neurosurgery. Moscow: MIA, 2014 (in Russian).]
6. Khan U, Seetharaman S, Merchant R. Neuroglycopenic Seizures: Sulfonyleureas, Sulfamethoxazole, or Both? Am J Med 2017; 130 (1): e29–e30.
7. Legriel S, Azoulay E, Resche-Rigon M et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. Crit Care Med 2010; 38: 2295–303.
8. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. Br J Clin Pharmacol 2016; 81 (3): 412–9.
9. Thundiyil JG, Rowley F, Papa L et al. Risk factors for complications of drug-induced seizures. J Med Toxicol 2011; 7: 16–23.
10. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. J Med Toxicol 2007; 3: 15–9.

11. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management 3rd edition. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018.
12. Jain KK. Drug-induced seizures. MedMerits Corporation. www.medmerits.com/index.php/article/drug_induced_seizures/P4
13. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (4): 575–89.
14. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 10): 48–56.
15. Ebert U. Basic mechanisms of psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 2): 2–7.
16. De Jonghe F, Swinkels JA. The safety of antidepressants. *Drugs* 1992; 43 (Suppl. 2): 40–6.
17. Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, Cole JO. Maprotiline treatment in depression. A perspective on seizures. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 (1): 86–90.
18. Dunner DL, Zisook S, Billow AA et al. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (7): 366–73.
19. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (7): 256–61.
20. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (11): 450–6.
21. Ascher JA, Cole JO, Colin JN et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (9): 395–401.
22. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991; 41 (3): 369–71.
23. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; 44 (12): 2247–9.
24. Camacho A, García-Navarro M, Martínez B et al. Olanzapine-induced myoclonic status. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28 (3): 145–7.
25. Nakken KO, Johannessen SI. Seizure exacerbation caused by antiepileptic drugs. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128 (18): 2052–5.
26. Spiller HA, Carlisle RD. Status epilepticus after massive carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40 (1): 81–90.
27. Gelisse P, Genton P, Kuate C et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45 (10): 1282–6.
28. Velioglu SK, Gazioglu S. Non-convulsive status epilepticus secondary to valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2007; 116 (2): 128–32.
29. De Oliveira Vilaça C, Orsini M et al. Seizures related to antibiotic use: update. *BJSTR* 2018; 4 (2): 3845–9.
30. Bhattacharyya S, Darby R, Berkowitz AL. Antibiotic-induced neurotoxicity. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16 (12): 448.
31. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin* 1997; 13 (4): 741–62.
32. Saito T, Nakamura M, Watarai M, Isse K. Tardive seizure and antibiotics: case reports and review of the literature. *J ECT* 2008; 24 (4): 275–6.
33. Darwish T. Ciprofloxacin-induced seizures in a healthy patient. *N Z Med J* 2008; 121 (1277): 104–5.
34. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003; 45 (3): 304–14.
35. Calandra G, Lydick E, Carrigan J et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988; 84 (5): 911–8.
36. Tack KJ, Smith JA. The safety profile of ofloxacin. *Am J Med* 1989; 87 (6C): 78S–81S.
37. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38 (3): 547–57.
38. Huang YT, Chen LA, Cheng SJ. Metronidazole-induced Encephalopathy: Case Report and Review Literature. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21 (2): 74–8.
39. Регистр лекарственных средств России, 2000. [Регистр лекарственных средств России, 2000 (in Russian).]
40. Choi EJ, Kang JK, Lee SA et al. New-onset seizures after liver transplantation: clinical implications and prognosis in survivors. *Eur Neurol* 2004; 52 (4): 230–6.
41. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 24 (1): 38–47.
42. Calvet MC, Gresser I. Interferon enhances the excitability of cultured neurons. *Nature* 1979; 278 (5704): 558–60.
43. Pavlovsky L, Seiffert E, Heinemann U et al. Persistent BBB disruption may underlie alpha interferon-induced seizures. *J Neurol* 2005; 252 (1): 42–6.
44. Williams SA, Makker SP, Grupe WE. Seizures: a significant side effect of chlorambucil therapy in children. *J Pediatr* 1978; 93 (3): 516–8.
45. Walder B, Tramèr MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology* 2002; 58 (9): 1327–32.
46. Nieminen K, Westerén-Punnonen S, Kokki H et al. Sevoflurane anaesthesia in children after induction of anaesthesia with midazolam and thiopental does not cause epileptiform EEG. *Br J Anaesth* 2002; 89 (6): 853–6.
47. Jääskeläinen SK, Kaisti K, Suni L et al. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003; 61 (8): 1073–8.
48. Boison D. Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity. In: J.E. Barrett, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Switzerland: Springer, 2011.
49. Odajima Y, Nakano H, Kato T, Okada K. Clinical review of patients with seizures that developed during theophylline administration – (III) Safety of theophylline examined in patients who had sequelae or died. *Alerugi* 2008; 57 (5): 536–42.
50. Klein KM, Shiratori K, Knake S et al. Status epilepticus and seizures induced by iopamidol myelography. *Seizure* 2004; 13 (3): 196–9.
51. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094–120.
52. Johannessen Landmark C, Henning O, Johannessen SI. Proconvulsant effects of antidepressants – What is the current evidence? *Epilepsy Behavior* 2016; 61: 287–91.
53. Barry JD, Wills BK. Neurotoxic emergencies. *Neurologic Clinics* 2011; 29 (3): 539–63.
54. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 2015; 29 (2): 101–11.
55. Nakashima T, Tanaka T, Koido K et al. Comparison of valproate and levetiracetam for the prevention of busulfan-induced seizures in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2019; 109 (6): 694–9.
56. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR et al. The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43 (2): 113–23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Татьяна Максимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1499-247X

Акимова Елизавета Сергеевна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9261-009X

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Tatiana M. Ostroumova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1499-247X

Elizaveta S. Akimova – Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-9261-009X

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020



RFTH2020.RU

8-10 ОКТЯБРЯ 2020 МОСКВА. ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ

**РОССИЙСКИЙ
ФОРУМ ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ
RUSSIAN FORUM ON THROMBOSIS
AND HEMOSTASIS**

10-ая Юбилейная конференция по
клинической гемостазиологии и
гемореологии

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ:

- Фундаментальные исследования патогенеза тромботических и геморрагических заболеваний и состояний
- Свертывание крови и естественные антикоагулянты
- Тромбоциты, мегакариocyты, лейкоциты
- Эндотелий и биология сосудов
- Гемореология и микроциркуляция.
- Свертывание крови, рак, воспаление, сепсис, иммунитет, система комплемента
- Фибринолиз и протеолиз
- Диагностика тромбозов и кровотечений
- Междисциплинарные вопросы тромбозов и кровотечений в профильных клинических рекомендациях: есть ли выход?
- Тромбоз и гемостаз у коморбидных пациентов: клинические рекомендации и индивидуальный подход
- Правовые и организационные аспекты проблемы тромбозов и кровотечений
- Экономические аспекты проблемы тромбозов и кровотечений. Дженоерики vs. оригинальных препаратов.
- Что нового для «старых» антикоагулянтов, для «новых» антикоагулянтов, в тромболитической терапии? Антагонисты и реверсия эффектов
- Гемостатические средства: кому, что, когда, как?
- Гемофилии и другие геморрагические заболевания
- Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Тромботические микроангиопатии
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- Периоперационные тромбозы и кровотечения
- Современные возможности трансфузионной терапии. Гемостатическое качество препаратов крови. Методы кровесбережения. Менеджмент крови пациента.
- Анемии. Трансфузионная и фармакологическая терапия.
- Система гемостаза при использовании экстракорпоральных и интракорпоральных искусственных устройств.
- Артериальные тромбозы и тромбозмболии
- Венозные тромбозы и тромбозмболии. Кардиоэмболии. Посттромботический синдром. Тромбофилия. Тромбоз висцеральных вен.
- Тромбоз и гемостаз в онкологии
- Тромбоз и гемостаз в кардиологии и кардиохирургии
- Тромбоз и гемостаз в неврологии и нейрохирургии
- Тромбоз и гемостаз в акушерстве и гинекологии
- Тромбоз и гемостаз в педиатрии

УЧАСТИЕ ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ ЧЛЕНОВ НАТГ БЕСПЛАТНО

В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ ФОРУМА ЗАПЛАНИРОВАНЫ:

- Симпозиум EMLTD «Meet the Experts»
- Семинар «Клинические и правовые аспекты проблемы тромбозов и кровотечений»
- Заседание под эгидой ФАКТ+
- Лекториум «Многоликий гемостаз»
- Школа Российского антитромботического форума
- Симпозиум Самарского ГМУ
- Российско-Сербский семинар «Тромбозы и кровотечения: клиника и лаборатория» (*Danijela Mikovic, Jovan Antovic*)
- Заседание под эгидой Ассоциации анестезиологов-реаниматологов
- Конференция «Современные трансфузиологические технологии для медицинской практики». Год 2020
- Заседание под эгидой АААР
- 10-я (юбилейная) Всероссийская конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии
- Заседание под эгидой НМИЦ АГиП им.Кулакова
- Круглый стол «Лабораторные исследования в клинических рекомендациях» с участием ФЛМ
- «Science, Fast and Furious» (*F.R. Rosendaal для молодых ученых*)

Организатор



При поддержке



Контакты

Елизавета Гаврилова
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 292
E-mail: sci.secretary@rftth2020.ru

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



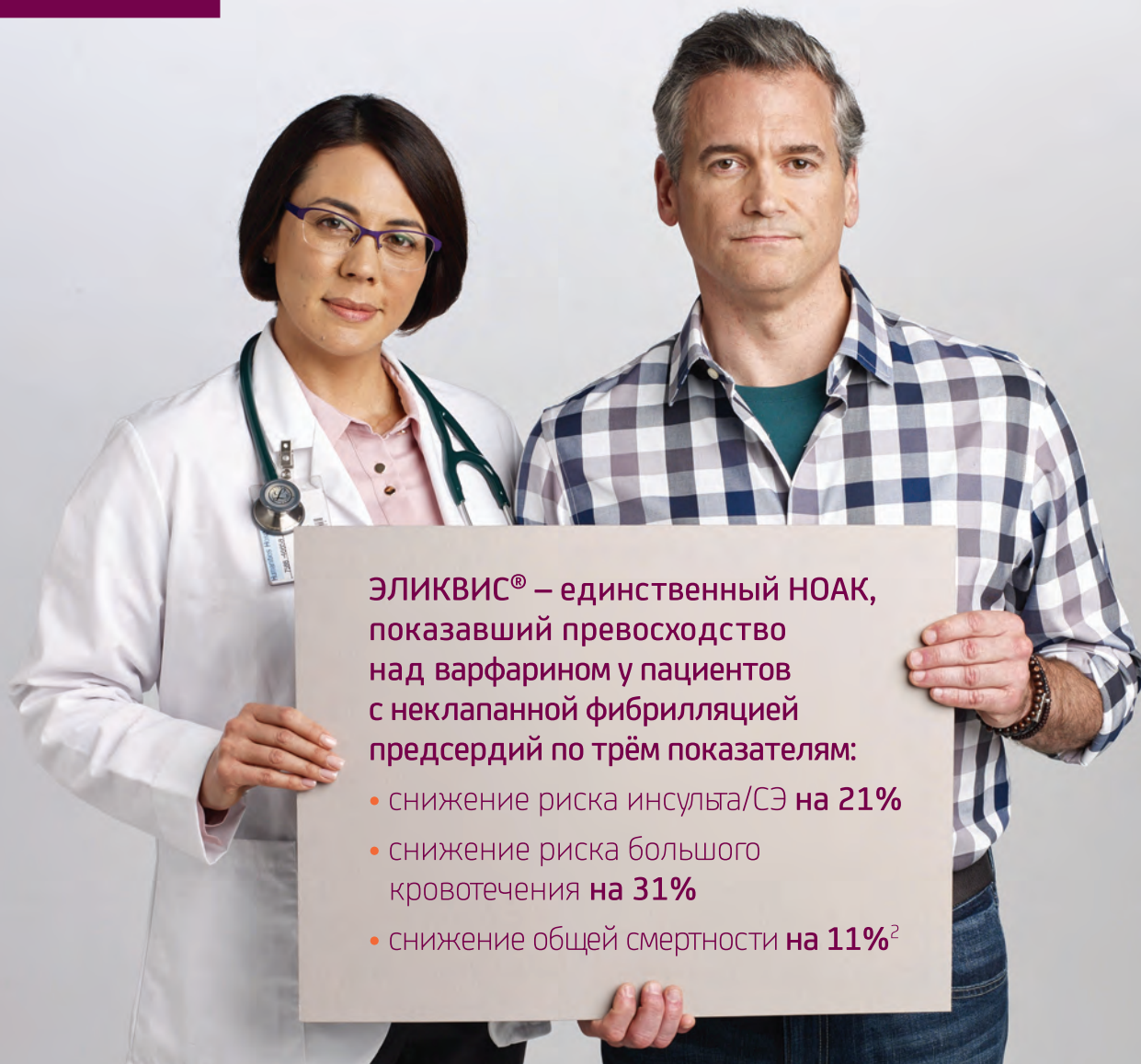
Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST
interforum

ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%²**

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. Активные клинически значимые кровотечения. 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 выраженное внутриспинальное или внутримозговое изменение 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) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходности 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,

кровоотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоизлияние, носовое кровоотечение 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 пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.



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

Реклама



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

PP-ELI-RUS-0774 19.11.2019