

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,0

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 4, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(Свидетельство ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 28.04.2023

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 22 4'2023

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Мареев Ю. В. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явлов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва)
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галевич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.
Рыжов Е. А.
Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenegov A. S.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu.
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 4'2023

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Yuri V. Mareev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: Petroverigskiy per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru



Международная научно-практическая конференция «НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ»

17-19 мая 2023 года



Формат участия –
дистанционный

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний в России и мире
- Развитие и укрепление системы общественного здоровья в Российской Федерации
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Методы индивидуальной профилактики и коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Современные подходы к медицинской профилактике в первичном звене здравоохранения: диспансеризация, скрининг
- Организационные и клинические аспекты проведения диспансерного наблюдения больных с хроническими неинфекционными заболеваниями
- Цифровые технологии в решении задач профилактики и лечения
- Обобщение результатов работы научных центров и практического здравоохранения за период пандемии COVID-19. Пути совершенствования и перспективы их взаимодействия по профилактике, диагностике и лечению хронических неинфекционных заболеваний в период стабилизации эпидемиологической обстановки
- Реабилитация пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями
- Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях первичной медико-санитарной помощи
- Коморбидная патология в амбулаторной и госпитальной практике. Методология ее оценки, особенности лечения, профилактики, отдаленных исходов.
- Профилактика, диагностика и лечение остеопороза на фоне коморбидных состояний.
- Возможности применения методологии создания медицинских регистров в оценке клинической практики и формировании предложений по повышению эффективности лечебно-профилактической помощи населению



■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

**Для участия в Конференции
необходимо подать заявку до
15.03.2023 г.**

**Сроки подачи тезисов в рамках
Конференции до 15.03.2023 г.**

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



НЕДЕЛЯ ТЕХНОЛОГИЙ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ – 2023

22–26 мая 2023 год



Формат участия –
дистанционный

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Формирование системы общественного здоровья на региональном и муниципальном уровнях
- Межведомственное взаимодействие. Опыт эффективной работы в регионах
- Оценка индивидуального и популяционного здоровья
- Опыт стран Евразийского экономического союза по укреплению общественного здоровья
- Сахаросодержащие напитки – подакцизные товары: что изменится после вступления в силу Федерального закона?
- Урбанистические решения в создании здоровьесберегающей среды
- Рейтинг общественного здоровья регионов России в части потребления алкоголя, физической культуры и спорта
- Здоровое старение
- Формирование здоровьесберегающей среды на рабочем месте
- Психическое здоровье
- Образование в сфере подготовки специалистов общественного здоровья
- Как пиарить ЗОЖ

**Прием заявок для участия с докладом
заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия**

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



Информация о мероприятии
доступна на сайте www.ropniz.ru



online

RUSSIA PREVENT 2023: КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в кардиологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в кардиологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



05 октября 2023 года

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия

Срок подачи тезисов в рамках Форума заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Формат участия -
дистанционный

Основные направления конференции:

- Личность лидера в становлении научной школы;
- Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Научно-педагогические школы в подготовке научных и научно-педагогических кадров – опыт, проблемы, перспективы;
- Международное сотрудничество: лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов;
- Аккредитация специалистов - новые векторы в профессиональном развитии врачей-терапевтов;
- Интеграция науки и образования;
- Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки;
- Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Профилактическая деятельность – приоритет в охране здоровья граждан;
- Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта;
- Педагогика в подготовке ординаторов и аспирантов;
- Подготовка врачей-терапевтов – взгляд на проблему практикующих врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



Информация
о мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru



online

RUSSIA PREVENT 2023: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями нервной системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в неврологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях нервной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями нервной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями нервной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в неврологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



14
НОЯБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации. Регистры в эндокринологии;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике следующих заболеваний/состояний эндокринной системы и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



22
НОЯБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
против хронической обструктивной
болезни легких



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации. Регистры в пульмонологии;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями органов дыхания;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания;
- Особенности профилактики заболеваний органов дыхания в условиях риска распространения COVID-19 и особенности ведения пациентов с заболеваниями органов дыхания после перенесенной COVID-инфекции;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний/состояний органов дыхания и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями органов дыхания и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний дыхательной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в пульмонологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в пульмонологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях дыхательной системы в условиях ПМСП.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



III Международная научно-практическая конференция

«Огановские чтения»

8 декабря 2023 года



Формат участия -
очный и дистанционный

08 декабря 2023 г. накануне 86-летия академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, первого директора ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, состоится III Международная научно-практическая конференция «Огановские чтения» в память о выдающемся ученом.

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

Основные темы мероприятия:

- Хронические неинфекционные заболевания в амбулаторной практике
- Диспансеризация и диспансерное наблюдение
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях
- Новые технологии в амбулаторной практике врача
- Смежные специальности (неврология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, эндокринология, офтальмология, оториноларингология, и др.)
- Общественное здоровье, профилактика и реабилитация в практике врача ПМСП
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Клинические рекомендации (протоколы) при оказании ПМСП населению



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

**Прием заявок для участия с докладом
заканчивается за 2 месяца до начала
мероприятия**

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Медведев И. Д.,
Ветлужская М. В., Абрамова А. А., Лория И. Ж.,
Мегенишвили Н. К., Сутулова А. В.

Приверженность к лечению и ее роль в решении
проблемы неконтролируемой артериальной
гипертензии

Фибрилляция предсердий

Гаглоева Д. А., Дзаурова Х. М., Зельберг М. А.,
Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Соколов С. Ф.,
Крымуква М. А., Салпагарова А. И., Дулаев Л. О.,
Певзнер Д. В., Голицын С. П.

Предварительные результаты проспективного
рандомизированного исследования по сравнению
эффективности и безопасности рефралона
и амиодарона при кардиоверсии у больных
пароксизмальной формой фибрилляции
и трепетания предсердий

Коженов А. Т., Азизов С. Н., Хлынова О. В.

Взаимосвязь эффективного рефрактерного
периода левого предсердия и легочных вен
и развития раннего рецидива фибрилляции
предсердий после радиочастотной изоляции устьев
легочных вен. Первые результаты

Атеросклероз

Гайсёнок О. В., Самородская И. В., Драпкина О. М.

Может ли код диагноза при направлении
на дуплексное сканирование "прогнозировать"
выявление стенозирующего каротидного
атеросклероза?

Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Глезер М. Г., Полярная Н. Г., Фомина Т. А.,
Власов Я. В., Бабкова Н. В.

Оценка качества и доступности медицинской
помощи пациентами с сердечно-сосудистыми
заболеваниями. Результаты социологического
исследования

Дружиллов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю.,
Арустамова У. Д., Гаврилов Д. В., Гусев А. В.

Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь
почек: основные клинические характеристики
пациентов в отдельных субъектах Российской
Федерации

Методы исследования

Корецкий С. Н., Миргородская О. В., Васюк Ю. А.,
Драпкина О. М.

Диагностическая значимость миокардиальной
и мультимодальной контрастной стресс-
эхокардиографии с дозированной физической
нагрузкой в выявлении гемодинамически
значимого стеноза коронарных артерий
при стабильной стенокардии

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Medvedev I. D.,
Vetluzhskaya M. V., Abramova A. A., Loria I. Zh.,
Megeneishvili N. K., Sutulova A. V.

Compliance to treatment and its role in solving
the problem of uncontrolled hypertension

Atrial fibrillation

Gagloeva D. A., Dzaurova H. M., Zelberg M. A.,
Mironov N. Yu., Yuricheva Yu. A., Sokolov S. F.,
Krymukova M. A., Salpagarova A. I., Dulaev L. O.,
Pevzner D. V., Golitsyn S. P.

Preliminary results of a prospective randomized
study comparing the efficacy and safety of rebralon
and amiodarone in cardioversion in patients
with paroxysmal atrial fibrillation and flutter

Kozhenov A. T., Azizov S. N., Khlynova O. V.

Relationship between the left atrial and pulmonary
vein effective refractory period and the development
of early atrial fibrillation recurrence after
radiofrequency pulmonary vein isolation. First results

Atherosclerosis

Gaisenok O. V., Samorodskaya I. V., Drapkina O. M.

Can a referral diagnosis code for duplex ultrasound
"predict" carotid artery stenosis?

Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases

Glezer M. G., Polyarnaya N. G., Fomina T. A.,
Vlasov Ya. V., Babkova N. V.

Quality and availability of health care for patients
with cardiovascular diseases. Results of sociological
research

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilova O. Yu.,
Arustamova U. D., Gavrilov D. V., Gusev A. V.

Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main
clinical characteristics of patients in selected subjects
of the Russian Federation

Methods of research

Koretsky S. N., Mirgorodskaya O. V., Vasyuk Yu. A.,
Drapkina O. M.

Diagnostic significance of myocardial and multimodal
contrast exercise stress echocardiography
in the detection of hemodynamically significant
coronary artery stenosis in stable angina pectoris

Совет экспертов

Драпкина О. М., Мазуров В. И., Мартынов А. И.,
Гайдукова И. З., Дупляков Д. В., Невзорова В. А.,
Остроумова О. Д., Чесникова А. И.
"В фокусе гиперурикемия". Резолюция
Совета экспертов

Обзоры литературы

Тимофеев Ю. С., Джигоева О. Н., Драпкина О. М.
Циркулирующие биологические маркеры
ожирения: на пути к системному подходу

Подзолков В. И., Ветлужская М. В., Брагина А. Е.,
Абрамова А. А., Лория И. Ж., Медведев И. Д.,
Аквицкая Д. В.
Эффективная терапия артериальной гипертензии
с позиции пациентоориентированной медицины

Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В.,
Мурkamiлова Ж. А., Кудайбергенова И. О.,
Юсупов Ф. А.
Об эффективности применения апабеталона
и некоторых других препаратов с эпигенетически
ориентированным непрямым действием в лечении
сердечной недостаточности

Информация

К юбилею доктора медицинских наук,
профессора, Заслуженного врача Российской
Федерации Валерия Ивановича Подзолкова

Expert consensus

77 *Drapkina O. M., Mazurov V. I., Martynov A. I.,
Gaidukova I. Z., Duplyakov D. V., Nevzorova V. A.,
Ostroumova O. D., Chesnikova A. I.*
"Focus on hyperuricemia". The resolution
of the Expert Council

Literature reviews

85 *Timofeev Yu. S., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.*
Circulating biological markers of obesity: towards
a systems approach

94 *Podzolkov V. I., Vetluzhskaya M. V., Bragina A. E.,
Abramova A. A., Loriya I. Zh., Medvedev I. D.,
Akvitskaya D. V.*
Effective therapy of hypertension from the standpoint
of patient-centered medicine

104 *Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V.,
Murkamiлова Zh. A., Kudaibergenova I. O.,
Yusupov F. A.*
Effectiveness of apabetalone and some other indirect
epigenetic-oriented drugs in the treatment
of heart failure

Information

113 To the anniversary of the Doctor of Medical Sciences,
Professor, Honored Doctor of the Russian Federation
Valery I. Podzolkov

Уважаемые читатели,

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что гиперурикемия (ГУ) — широко распространенное метаболическое нарушение среди населения Российской Федерации. ГУ относится к модифицируемым факторам риска развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний. Данные многочисленных одномоментных и проспективных исследований позволяют утверждать, что бессимптомная ГУ также выступает мощным, независимым и модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска. Возникла необходимость разработать алгоритм инициации и интенсификации уратснижающей терапии у пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска. В результате объединения усилий ведущих специалистов в области терапии, кардиологии, общей врачебной практики, ревматологии, клинической фармакологии была подготовлена **резолюция Совета экспертов "В фокусе гиперурикемия"**, отражающая междисциплинарное мнение экспертов по различным аспектам проблемы ГУ, и сформулированы предложения по созданию алгоритма ведения пациентов с ГУ. Текст документа опубликован в четвертом номере журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика".

Оригинальные и обзорные статьи четвертого номера посвящены лечению сердечно-сосудистых заболеваний, приверженности и безопасности для пациентов проводимой терапии: применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида (*Подзолков В. И. и соавт.*), сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий (*Гаглоева Д. А. и соавт.*), применению апабеталона и некоторых других препаратов с эпигенетически ориентированным непрямым действием в лечении сердечной недостаточности (*Айтбаев К. А. и соавт.*).

В разделе "Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний" представлены результаты социологического исследования по оценке качества и доступности медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (*Глезер М. Г. и соавт.*), приведены основные клинические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью по-



чек в отдельных субъектах Российской Федерации (*Дружилов М. А. и др.*).

Корецким С. Н. и соавт. разработана методика мультимодальной контрастной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой для диагностики ишемии миокарда у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Показано диагностическое значение мультимодальной контрастной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой у пациентов со стабильной стенокардией в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий в сравнении с инвазивной коронарной ангиографией.

В настоящее время лабораторная диагностика ожирения ограничивается общеклиническим и биохимическим анализом, исследованием гормонов и специфических белков. Избыточная динамическая эндокринная и паракринная активность жировой ткани приводит к развитию ряда ассоциированных с ожирением заболеваний. *Тимофеев Ю. С. и соавт.* провели обзор исследований, посвященных адипокинам, биомаркерам воспаления и белкам теплового шока в контексте их применения при ожирении и сопутствующих нозологиях.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Мегенеишвили Н. К., Сутулова А. В.

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

Недостижение целевых показателей артериального давления и недостаточный контроль — важные проблемы кардиологии, сохраняющие свою актуальность, несмотря на четко сформулированные и общедоступные современные алгоритмы лечения артериальной гипертензии (АГ) и наличие эффективных антигипертензивных препаратов с обширной доказательной базой. Уровень контроля АГ в России остается довольно низким и составляет 14,1% для мужчин и 30,9% для женщин. Общепризнанным важнейшим фактором, определяющим низкий уровень контроля артериального давления, является несоблюдение приверженности к антигипертензивной терапии, что, в свою очередь, определяет высокий процент неконтролируемой АГ среди пациентов. В обзоре обсуждаются наиболее частые причины низкой приверженности к лечению. Особое внимание уделено возможностям врача устранять барьеры на пути к достижению приверженности и ошибкам при выборе терапии, в т. ч. и недостаточное назначение фиксированных комбинаций препаратов. В обзоре изложен современный взгляд на значимость комбинированной антигипертензивной терапии в лечении АГ. Акцентируется внимание на фиксированных комбинациях антигипертензивных препаратов, применение которых существенно повышает приверженность к терапии, а также описываются уни-

кальные свойства и эффективность лизиноприла, амлодипина и индапамида.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность, фиксированная комбинация, индапамид, амлодипин, лизиноприл.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Поступила 06/03-2023

Рецензия получена 20/03-2023

Принята к публикации 16/04-2023



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Мегенеишвили Н. К., Сутулова А. В. Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3547. doi:10.15829/1728-8800-2023-3547. EDN KWZDZX

Compliance to treatment and its role in solving the problem of uncontrolled hypertension

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Abramova A. A., Loria I. Zh., Megeneishvili N. K., Sutulova A. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Failure to achieve blood pressure targets and insufficient control are important cardiology problems that remain relevant despite well-defined and generally available modern algorithms for the treatment of hypertension (HTN) and the availability of effective antihypertensive drugs. The level of hypertension control in Russia remains quite low and is 14,1% for men and 30,9% for women. The generally recognized most important factor determining the low blood pressure control is non-compliance with antihypertensive therapy, which, in turn, determines the high percentage of uncontrolled HTN among patients. The review discusses the most common causes of low adherence to treatment. Particular attention is paid to the doctor's ability to remove barriers to adherence and errors in the choice of therapy, including insufficient prescribing of fixed-dose combinations. The review presents a modern

view on the significance of combined antihypertensive therapy. Attention is focused on fixed-dose combinations of antihypertensives, the use of which significantly increases adherence to therapy, and the unique properties and effectiveness of lisinopril, amlodipine and indapamide are described.

Keywords: hypertension, adherence, fixed-dose combination, indapamide, amlodipine, lisinopril.

Relationships and Activities. The publication of this article was supported by Gedeon Richter, which did not affect the authors' own opinion.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Medvedev I. D.* ORCID: 0000-0003-4210-2841,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ivanmedvedev_123@mail.ru

[Подзолков В. И. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, директор клиники факультетской терапии УКБ № 4, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Медведев И. Д.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Ветлужская М. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Абрамова А. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-3311-6072, Лория И. Ж. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Мегенеишвили Н. К. — студентка Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6667-4257, Сутулова А. В. — студентка Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-3321-0445].

Vetluzhskaya M. V. ORCID: 0000-0001-9733-4813, Abramova A. A. ORCID: 0000-0002-3311-6072, Loria I. Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Megeneishvili N. K. ORCID: 0000-0002-6667-4257, Sutulova A. V. ORCID: 0000-0003-3321-0445.

*Corresponding author: ivanmedvedev_123@mail.ru

Received: 06/03-2023

Revision Received: 20/03-2023

Accepted: 16/04-2023

For citation: Podzolkov V. I., Bragina A. E., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Abramova A. A., Loria I. Zh., Megeneishvili N. K., Sutulova A. V. Compliance to treatment and its role in solving the problem of uncontrolled hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3547. doi:10.15829/1728-8800-2023-3547. EDN KWZDZX

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ТД — тиазидный диуретик, ФК — фиксированная комбинация, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Несмотря на достижения современной кардиологии и доступность антигипертензивных препаратов, современная популяция больных артериальной гипертонией (АГ) характеризуется низкой приверженностью к терапии.
- Повышение приверженности к лечению зависит от множества факторов, которые следует учитывать при выборе стратегии терапии АГ.

Что добавляют результаты исследования?

- Повышение приверженности может быть достигнуто комплексом мероприятий, наиболее доступным из которых является использование фиксированных комбинаций, позволяющих уменьшить количество принимаемых по отдельности препаратов.
- Предложен алгоритм лечения и диагностики неконтролируемой АГ, исходя из обобщения и анализа современных представлений о преодолении низкой приверженности.

Key messages

What is already known about the subject?

- Despite the achievements of modern cardiology and the availability of antihypertensive drugs, the current population of patients with hypertension (HTN) is characterized by low compliance.
- Increasing adherence to treatment depends on many factors that should be considered when choosing a strategy for treating HTN.

What might this study add?

- Increasing adherence can be achieved by a set of measures, the most accessible of which is the use of fixed-dose combinations, which reduce the number of drugs taken separately.
- An algorithm for the treatment and diagnosis of uncontrolled hypertension was proposed based on the generalization and analysis of modern ideas about overcoming low adherence.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой важнейший фактор, определяющий современную неинфекционную заболеваемость и смертность. В 2021г опубликованы результаты крупнейшего исследования мировых трендов распространенности, эффективности лечения и контроля АГ в период 1990-2019гг в 200 странах мира среди 104 млн лиц 30-79 лет — NCD-RisC (NCD Risk Factor Collaboration) [1]. За этот период выявлено удвоение в мире количества пациентов с АГ этой возрастной категории. В РФ также отмечено увеличение распространенности АГ на ~5% у мужчин и на 12% у женщин. Таким образом, этот показатель на 2019г в российской популяции составил 47,3% среди мужчин и 41,2% среди женщин. В рамках

NCD-RisC проведена оценка не только распространенности, но и других эпидемиологических параметров АГ. Осведомленность о наличии АГ в России составила 67% у мужчин и 80,9% у женщин, уровень лечения АГ — 42,6 и 57%, а контроля АГ — 14,1 и 21,4%, соответственно. Таким образом, в настоящее время имеются обновленные статистические данные, которые дают ответ на вопрос о том, каким образом изменилась эпидемиология АГ с момента публикации в 2014г результатов отечественного многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [2]. Анализ полученных результатов позволяет констатировать практически полное отсутствие динамики:

в исследовании ЭССЕ-РФ на 2014г уровни осведомленности о наличии АГ составлял 67,6% у мужчин и 78,9% у женщин, лечения — 41,4 и 53,5%, контроля АГ — 14,4 и 30,9%, соответственно. Таким образом, несмотря на разработку обоснованных алгоритмов лечения АГ и наличие антигипертензивных препаратов (АГП) с обширной доказательной базой, ситуация с АГ остается неутешительной.

При этом АГ, по-прежнему, представляет собой важнейшую причину высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В опубликованном 25 января 2023г отчете Американской ассоциации сердца о статистике заболеваний сердца и инсульта указывается, что АГ является основным сердечно-сосудистым фактором риска (ФР), определяющим общую и сердечно-сосудистую смертность. На долю повышенного систолического артериального давления (АД), как ФР, пришлось 119997 смертей в США за 2020г, а скорректированный по возрасту уровень смертности, связанный с АГ, составил 29,1 на 100 тыс. человек [3]. На долю сердечно-сосудистых осложнений АГ (ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, фибрилляции предсердий, атеросклероза периферических артерий, хронической сердечной недостаточности) в регионе Европы и Центральной Азии, к которому относится и Россия, приходится 41,1% случаев. Помимо этого, АГ является существенным ФР развития хронической болезни почек (ХБП). В опубликованном в 2020г метаанализе 6 когортных исследований с общим участием 2382712 пациентов, был рассчитан относительный риск развития ХБП или терминальной стадии почечной недостаточности. Показано, что относительный риск, связанный с наличием АГ (систолическое АД >140 мм рт.ст.) по сравнению с уровнем АД <120 мм рт.ст., составляет 1,56 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,39-1,75) у женщин и 2,06 (95% ДИ: 1,64-2,60) у мужчин [4]. Более того, ситуация последних лет, связанная с пандемией новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г), показала, что наличие АГ повышает шансы летального исхода и тяжелого течения этого заболевания — отношение шансов (ОШ) 3,17; 95% ДИ: 2,46-4,08 [5].

Сегодня в арсенале врача имеются широкие возможности лечения пациента с АГ. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) свидетельствуют, что контроль АД может быть достигнут у большинства пациентов с АГ. При этом резистентность к проводимой терапии наблюдается лишь у 5-10% пациентов [6]. Безусловно, РКИ отличаются от реальной ситуации по ряду параметров: отбору и ведению пациентов, конечности сроков наблюдения, требованиям к соблюдению протокола и т.п. Тем не менее, научными сообществами предприняты существенные шаги

по переносу опыта РКИ в реальную клиническую практику. Предложены валидированные методы немедикаментозных вмешательств, фармакологические препараты, воздействующие на различные механизмы поддержания высокого АД, четкие алгоритмы, позволяющие врачам проводить ступенчатый подбор антигипертензивной терапии различным категориям пациентов с АГ и коморбидной патологией [6, 7].

Это поднимает вопрос о том, что проблема низкого контроля АГ лежит вне плоскости эффективности лечения и больше обусловлена низкой приверженностью к терапии. Показано, что >20% пациентов не начинают принимать АГП после их назначения. По данным разных авторов в течение первого года лечения прекращают прием препаратов 50-65% больных АГ [8]. В метаанализе, охватившем данные 25 исследований, выполненных в 25 странах мира с 2009 по 2016гг, была показана схожая распространенность низкой приверженности к терапии АГ — 45,2%, при этом в группе пациентов с неконтролируемой АГ низкие показатели приверженности отмечались почти в 2 раза чаще — 83,7% [9]. Хорошо известно, что низкая приверженность к терапии является предиктором развития неконтролируемой АГ, гипертонических кризов, сердечно-сосудистых событий, ХБП [8]. При несоблюдении режима лечения и неконтролируемом течении продемонстрировано повышение жесткости сосудистой стенки, развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурии и когнитивной дисфункции [10, 11]. Помимо этого, существует широкий спектр социальных последствий неприверженности к терапии: снижение качества жизни, повышение частоты обращаемости за медицинской помощью, потребности в госпитализации и уровня инвалидизации, а также ограничение работоспособности и возможностей самообслуживания [8]. В дополнение к перечисленному имеются данные о финансовом бремени, связанном с низкой приверженностью. В США субоптимальная приверженность определяет до 10% затрат на здравоохранение, а стоимость годового медицинского обслуживания пациентов с низкой приверженностью (<60%) на 11-34% выше, чем с высокой приверженностью (>80%) [8].

Цель обзора — осветить факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии, роль приверженности в формировании неконтролируемой АГ и проанализировать возможности улучшения приверженности путем использования современных рекомендаций по применению фиксированных комбинаций (ФК) эффективных АГП на основе анализа актуальных публикаций.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проведен по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым



- Для улучшения контроля артериального давления^{1,2}
- Достижение целевого уровня АД и кардиопротективного эффекта¹
- Три формы выпуска для любого пациента¹



МОЙ СЕРДЕЧНЫЙ ДРУГ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАПРЕСС®

Регистрационный номер: ЛП-004622 от 18.08.2022. Торговое наименование: Эквапресс® (Ekvapress). Группировочное наименование: амлодипин + индапамид + лизиноприл (amlodipine + indapamide + lisinopril).

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: C09BX. Форма выпуска: капсулы с модифицированным высвобождением, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; повышенная чувствительность к индапамиду или другим компонентам препарата; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.); наследственный или идиопатический ангионевротический отёк; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени; гипокалиемия; гемодинамически значимая обструкция

выносящего тракта левого желудочка, гемодинамически значимый митральный стеноз; гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; шок (включая кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); беременность и грудное вскармливание; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы: Препарат Эквапресс принимается внутрь, независимо от приема пищи, 1 капсула в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза 1 капсула.

Побочное действие: ожидающиеся при одновременном применении амлодипина, индапамида и лизиноприла: головокружение, головная боль, сонливость, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД, кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость. С другими возможными побочными эффектами вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения: при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.



ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
Россия, 119049, Москва,
4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: +7(495) 987-18-80
e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквапресс®, Рег. № ЛП-004622, 18.08.2022 2. www.grls.rosminzdrav.ru, последний доступ 14.04.2023

словам в системах индексирования научных публикаций PubMed, Google Scholar, Web of Science и Cyberleninka. Поисковыми запросами были ключевые слова и выражения: артериальная гипертензия, приверженность, неприверженность, фиксированная комбинация, индапамид, амлодипин, лизиноприл, hypertension, adherence, nonadherence, fixed combination, indapamide, lisinopril, amlodipine. Глубина поиска составила 35 лет, начиная с 1987г. Столь широкая глубина поиска обусловлена необходимостью освещения фундаментальных данных о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных препаратов. Работы, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующую информацию, были исключены. Настоящий обзор описывает обобщенные и систематизированные данные 48 литературных источников.

Результаты

Факторы, определяющие низкую приверженность к терапии АГ

Причины низкой приверженности к терапии описаны в классификации Всемирной организации здравоохранения 2003г и сгруппированы в пять групп: социально-демографические, обусловленные системой здравоохранения, связанные с терапией, состоянием и самим пациентом [12]. Данные отечественного исследования ЭССЕ-РФ подтверждают общемировые тренды. Низкой приверженности к терапии АГ способствуют более молодой возраст пациентов, их низкий уровень образования, мужской пол, злоупотребление алкоголем, отсутствие в анамнезе сахарного диабета и серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт. На отношение больных к приверженности к терапии влияют недостаточная информированность пациентов в отношении рисков, формирующихся в результате отсутствия качественного контроля АД и безопасности терапии [13]. По данным результатов недавно проведенного метаанализа и включившего данные 168 исследований из 68 стран мира с 2010 по 2020гг, распространенность несоблюдения режима приема АГП составляла 29-49% и была выше в развивающихся странах с более низким социально-экономическим статусом [14].

Вместе с тем стоит отметить, что существенным фактором недостаточной эффективности терапии является врачебная инерция, профессиональное выгорание и дефицит времени у врача. За счет сокращения времени общения врача с пациентом больные люди зачастую не успевают установить доверительные отношения с врачом и вызвать у врача интерес к себе, как к человеку. Зачастую врач заменяется анонимной командой специалистов и диагностических машин, а сам пациент становится "разделенным" на системы органов, кото-

рые исследуются по отдельности без оценки общего состояния организма. Коммуникативные отношения между врачом и пациентом обусловлены многочисленными переменными, такими как доступное время и пространство, способность и психологическая готовность врача к общению с больным и способность пациента правильно воспринять информацию, полученную от врача. Можно констатировать, что у врача остается меньше времени для диалога с пациентом, выстраивания отношений, основанных на взаимоуважении и взаимопонимании [15]. Врач должен уметь общаться с пациентом на "одном языке", доводя до пациента понятную информацию о его болезни и необходимости соблюдения терапии. Американский биоэтик Veatch R выделил четыре модели взаимоотношения врача и пациента: инженерную, патерналистскую или пастырскую, коллегиальную и контрактную [16]. Под инженерной моделью автор понимал технократический подход, при котором пациент не участвует в обсуждении плана лечения и воспринимается как объект для коррекции. В большей степени данная модель распространена в хирургических стационарах. Вторая модель подразумевает тип наставнического отношения священника с прихожанами, родителей с детьми. Этот подход имеет глубокие исторические корни, по-прежнему широко распространен, однако менее предпочтителен в терапевтической сфере. Коллегиальная модель отличается равноправием врача и пациента в вопросах осведомленности о диагнозе, решении вопросов выбора методов диагностики и лечения. Подобный подход согласуется с принципами свободы выбора, уважения прав и достоинства личности и особенно эффективен при лечении хронических заболеваний. И, наконец, контрактная модель основана на принципах договора на медицинское обслуживание, в рамках которого каждая из сторон имеет свои обязанности и права. Таким образом, переход к более конструктивным типам коммуникации с пациентом может помочь избежать многих факторов низкой приверженности к терапии АГ.

Современная кардиология располагает внушительными возможностями для улучшения коммуникаций врач-больной и наблюдения за уровнем АД и приверженностью: офисный и амбулаторный контроль АД (самоконтроль АД) и суточное мониторирование АД, телеметрический мониторинг АД с помощью носимых гаджетов, использование мобильных медицинских технологий и различного рода приложений, которые позволяют не только количественно оценивать различные паттерны АД, имеющие прогностическую значимость (уровень ночного снижения, утренний подъем АД, повышенная вариабельность АД в течение 24 ч), выявлять маскированную АГ, но и улучшать взаимодействие между пациентом и врачом, а следовательно,



Рис. 1 Факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии (адаптировано по Vrijens B, et al. [17] и Dalal JJ, et al. [18]).

улучшать контроль за уровнем АД, побуждая пациентов к приверженности к терапии.

Безусловно, не следует забывать о рефрактерной АГ, обусловленной отсутствием должного эффекта лечения в связи с коморбидной патологией, в первую очередь распространенными в популяции ожирением, высокой частотой сердечных сокращений, метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ сна [13] (рисунок 1) [17, 18].

Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца было предложено разделить АГ на группы в зависимости от достижения или недостижения целевых цифр АД: контролируемую — АГ, при которой для достижения целевых цифр АД требуется <3 препаратов, контролируемую резистентную, в случае контроля АД на фоне приема ≥ 3 препаратов, в т.ч. диуретика, резистентную неконтролируемую — при недостижении целевого АД на фоне 3-5 препаратов, и рефрактерную при применении >5 препаратов [19]. Тем не менее, по данным статистики даже при формально резистентной АГ частота низкой приверженности пациентов составляет от 7 до 87%. Более 50% пациентов не принимают препараты исходя из результатов определения концентрации препарата в моче [8] (рисунок 2) [20].

ФК как способ преодоления низкой приверженности к терапии АГ

Хорошо известно, что на приверженность больного к терапии существенное влияние оказывает

количество принимаемых таблеток на протяжении суток [6, 7, 21, 22]. Частичное соблюдение режима лечения встречается гораздо чаще, чем полное несоблюдение режима лечения [22]. Вероятность нарушения режима лечения увеличивается пропорционально количеству назначаемых препаратов. При назначении монотерапии недостаточная приверженность к лечению составляет $<10\%$ при однократном приеме, количество больных с низкой приверженностью увеличивается до 20% при приеме двух таблеток, до 40% при приеме трех таблеток. При назначении пяти препаратов еще чаще отмечается несоблюдение терапии и полное ее прекращение [6, 9]. При проведении опроса >7101 пациента была показана обременительность приема больными большого количества препаратов. Примерно половина пациентов была бы готова заплатить "из своего кармана" за сокращение количества таблеток вдвое. Если на вопрос "Согласны ли Вы, что прием лекарств обременителен?" пациенты, принимавшие три препарата, ответили "Категорически да" и "Да" в 27,4 и 30,3% случаев, то при приеме 4-6 таблеток — 48,7 и 32,3%, а при приеме >6 таблеток — 60 и 26,5%, соответственно [23]. Всё это поднимает вопрос более широкого применения ФК АГП для повышения приверженности и тесно связанной с ней эффективности терапии.

Одним из первых масштабных исследований, показавших преимущества ФК в лечении АГ и по-

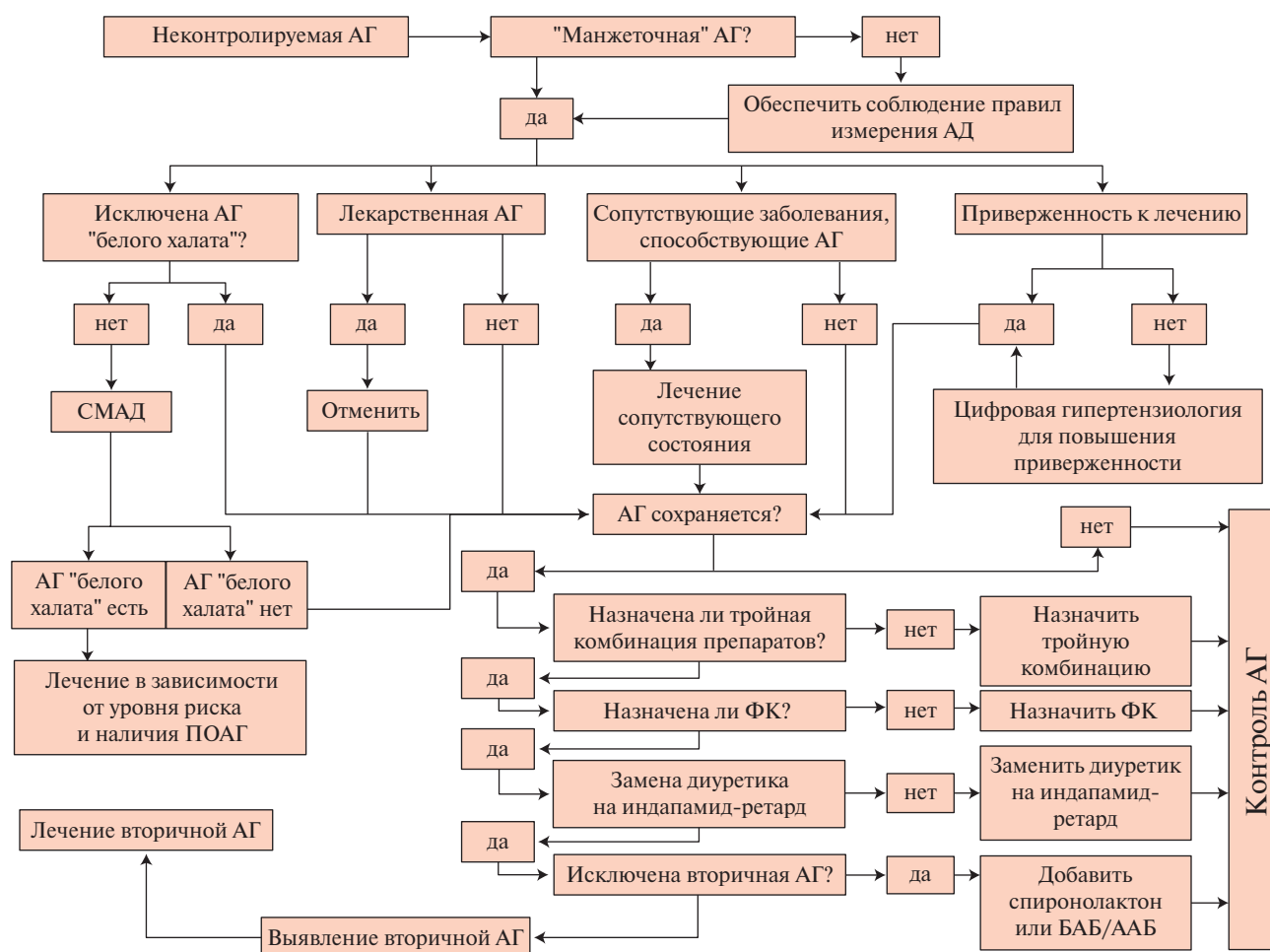


Рис. 2 Алгоритм диагностики и лечения неконтролируемой АГ (адаптировано: Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchiy KK [20]).

Примечание: ААБ — α-адреноблокатор, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — β-адреноблокатор, ПОАГ — поражения органов, связанные с АГ, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФК — фиксированная комбинация.

вышение приверженности, было многоцентровое двойное слепое РКИ ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension). Анализ данных продемонстрировал эффективность двух режимов терапии, основанных на комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) беназеприла с блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином или тиазидным диуретиком (ТД) гидрохлоротиазидом. В исследование включали пациентов с АГ высокого риска. Контроль АГ с уровнем АД <140/90 мм рт.ст. был отмечен только у 37,13% пациентов на момент включения в исследование. Частота достижения контроля в финале исследования составила 75,4% в группе иАПФ/БКК и 72,4% в группе иАПФ/ТД. При этом следует подчеркнуть, что комбинация иАПФ/БКК показала лучшие протективные результаты по уменьшению риска развития первичной конечной точки: 9,6% по сравнению с 11,8% в группе иАПФ/ТД [24]. По данным метаанализа Parati G, et al., включившего 44 исследования, выполненных

в 2014-2020гг, назначение ФК значительно улучшало соблюдение предписанного режима лечения, т.е. приверженность к лечению и достижение целевых значений АД. Авторы подчеркивают, что степень снижения как систолического, так и диастолического АД в течение 12-недельной терапии была значительно выше, что позволило достичь контроля АГ у больных, принимавших ФК по сравнению с больными, принимавшими свободные комбинации препаратов [25].

Показательными представляются результаты программы KPNC (Kaiser Permanente Northern California Hypertension program), выполненной в период 2001-2009гг в Калифорнии [26]. В программу были включены 349937 пациентов с АГ в 2001г, а к 2009г количество наблюдаемых больных увеличилось до 652763. Уровень контроля АГ за время проведения исследования вырос с 44 до 80%. Эти впечатляющие результаты были достигнуты за счет четырех составляющих: активное выявление и тотальное вовлечение в программу всех пациентов с АГ, жесткое следование разработанным стандартам лече-

ния АГ, основанным на доказательствах и включающим ступенчатую схему терапии, обязательные повторные визиты для коррекции терапии через 2 и 4 нед. после старта приема препаратов и, наконец, что особенно подчеркивается авторами, начиная с 2005г, широкое внедрение в схемы лечения ФК лизиноприла + гидрохлортиазида.

Таким образом, активное наблюдение за пациентом, контроль за его состоянием способствует существенному повышению приверженности и как следствие эффективности лечения АГ.

Эффективная рациональная комбинированная антигипертензивная терапия как способ повышения контроля АГ и улучшения прогноза

Уверенность врача и пациента в эффективности АГП, способных достичь контроля АГ и обладающих выраженными органопротективными свойствами, может способствовать повышению приверженности к лечению. Применение в качестве стартовой терапии АГ ФК двух АГП из групп блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и БКК или диуретика является стандартной практикой [6, 18]. Тем не менее, у трети пациентов двухкомпонентная ФК не приводит к достижению целевых цифр АД, что является показанием для перехода к 3-компонентной терапии с использованием ФК. Метаанализ 11 исследований (7563 пациента) показал, что ОШ достижения целевых цифр АД при использовании тройной ФК составляет 2,16 по сравнению с двойной ФК. Следует подчеркнуть, что вероятность наличия побочных эффектов при двойной и тройной ФК не различалась (ОШ 0,96; $p=0,426$) [27].

Одним из немногочисленных представителей тройных ФК для лечения АГ является препарат Эквапресс (компания "Гедеон Рихтер"). Это единственная ФК амлодипина, индапамида и лизиноприла пролонгированного действия. Фармакокинетические свойства всех трех компонентов препарата обеспечивают стабильный и длительный контроль АД в течение 24 ч. Препарат представлен в трех дозах 5/1,5/10 мг, 5/1,5/20 мг и 10/1,5/20 мг, что предоставляет широкие возможности врачу осуществлять индивидуальный подбор дозировки, а, следовательно, достижения контроля АГ.

Назначение комбинированной терапии является очевидной необходимостью. Поскольку патогенез АГ имеет многофакторную природу, воздействие на большее количество прогипертензивных факторов приводит к синергичному эффекту всех трех групп, объединенных в эту комбинацию. Помимо антигипертензивного действия значимость этой комбинации обусловлена органопротективным действием иАПФ, БКК и тиазидоподобных диуретиков. Более того, эти группы препаратов взаимодополняют действие друг друга, нивелируя возможные нежелательные реакции, которые

могут возникнуть при назначении препаратов по отдельности: иАПФ устраняют гиперактивность РААС, к которой могут приводить БКК и диуретики, иАПФ и диуретики уменьшают вероятность развития отеков из-за действия БКК, риск возникновения гипокалиемии как результат действия диуретиков уменьшается под влиянием иАПФ [6]. Синергизм действия определяется и пролонгированными свойствами всех трех препаратов. Действие лизиноприла начинается через 1 ч после приема внутрь, пик эффекта развивается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч [28], индапамид пролонгированного действия обладает высокой биодоступностью (90-95%), длительным периодом полувыведения (15-25 ч, в среднем, 18 ч) и, наконец, максимальный эффект амлодипина развивается через 6-9 ч, а период полувыведения — 35 ч [29], что позволяет обеспечить стойкий антигипертензивный эффект данной ФК в течение суток. В связи с этим комбинация амлодипин+индапамид+лизиноприл представляет собой эффективную комбинацию АГП, каждый из которых обладает высокой антигипертензивной активностью, хорошей переносимостью при длительном применении, что увеличивает вероятность приверженности к терапии и достижения хорошего контроля над уровнем АД.

Гиперактивация РААС — один из ключевых механизмов патогенеза АГ, приводящий к структурно-функциональным патологическим изменениям в органах-мишенях, активируя процессы гиперплазии и гипертрофии клеток, замещение нормальных эластических волокон коллагеном, фиброзирование и склерозирование внеклеточного матрикса, нарушению центральной гемодинамики и микроциркуляции и, в итоге, к нарушению функционального состояния органов-мишеней [30]. В связи с этим блокаторы РААС рассматриваются как основа стартовой терапии АГ. Длительно действующий иАПФ лизиноприл — хорошо изученный препарат, эффективность которого в отношении снижения уровня АД и безопасность проверены временем и большим количеством исследований [31-33]. Отличительной особенностью лизиноприла является длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД при однократном приеме. Лизиноприл имеет линейную кривую доза-ответ, и его гипотензивный эффект прямо пропорционален принятой дозе. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы [33]. Высокая эффективность лизиноприла в составе ФК продемонстрирована в программе KPNCS, в которой, как уже отмечено, был достигнут высокий (80%) уровень контроля АГ [26].

Применение лизиноприла доказало эффективность в отношении обратного развития ГЛЖ,

что было показано в проспективном исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood pressure and Lisinopril Evaluation). У пациентов с АГ была продемонстрирована способность лизиноприла в дозе 20 мг/сут. уменьшать индекс массы миокарда левого желудочка на 15,8% на протяжении 12 мес. наблюдения [34]. Терапия лизиноприлом в сравнении с нифедипином на протяжении 24 нед. вызывает более выраженную редукцию ГЛЖ у пациентов с АГ [35]. Назначение лизиноприла в 46% случаев уменьшало массу миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и ГЛЖ после трансплантации почки [36].

Применение лизиноприла в схемах лечения пациентов с сахарным диабетом предупреждает развитие диабетической нефропатии, что проявляется уменьшением выраженности микроальбуминурии. Двухлетняя терапия лизиноприлом в дозе 20 мг/сут. у больных сахарным диабетом 1 типа с изначально диагностируемой микроальбуминурией, индуцированной физической нагрузкой, привела к снижению уровня последней с $96,8 \pm 1,8$ мкг/мин в дебюте терапии до $48,3 \pm 3,1$ мкг/мин на фоне лечения [37].

Лизиноприл — единственный длительно действующий гидрофильный иАПФ, следовательно, он не распределяется в жировой ткани, а значит, его можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением [33]. Примечательно, что лизиноприл усиливает антиоксидантную защиту организма и благодаря этому способен ослаблять повреждение почек, реализуемое за счет окислительного стресса при АГ. Применение лизиноприла повышает антиоксидантные факторы защиты кардиомиоцитов (каталазы, супероксиддисмутазы-2 и тиоредоксина) и снижает активность профибротических факторов (остеопонтина и галектина-3), что может способствовать лечению и профилактике ИБС [38].

Механизм антигипертензивного действия тиазидоподобного диуретика индапамида включает как воздействие на дистальные извитые каналцы нефронов, что приводит к нарушению реабсорбции Na^+ и Cl^- , увеличению поступления Na^+ в собирательные трубочки, следствием чего является уменьшение объема циркулирующей крови, так и снижение периферического сосудистого сопротивления [39].

Достоверно известно, что индапамид пролонгированного действия эффективно снижает уровень систолического и диастолического АД, не только не уступая, но и превосходя эффективность представителей других классов, в т.ч. ТД — гидрохлортиазида и иАПФ — эналаприла [40]. Помимо снижения АД индапамид пролонгированного действия обладает органопротективным действием в отношении развития ГЛЖ и нефропатии, а также имеет благоприятный метаболический профиль [41].

Отсутствие существенного влияния индапамида на метаболизм при длительном применении выгодно отличает этот препарат от ТД. Он не оказывает отрицательного влияния на обмен глюкозы, уровень липидов и мочевой кислоты в сыворотке крови [42].

В работе Wang S, et al. высказано предположение о молекулярных механизмах нефропротективного и вазопротективного действия индапамида пролонгированного действия [43]. В исследование были включены 140 пациентов с неконтролируемой АГ на фоне монотерапии лозартаном, которым был добавлен гидрохлортиазид или индапамид пролонгированного действия. Через 24 нед. лечения проведено сопоставление уровня мочевого нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче, являющегося индикатором повреждения почечных канальцев и почечного резистивного индекса, измеренного ультразвуковым методом. Авторами было показано более выраженное снижение уровня NGAL и почечного резистивного индекса в группе, получавшей индапамид пролонгированного действия [43]. Нефропротективные свойства индапамида пролонгированного действия продемонстрированы у больных сахарным диабетом 2 типа и АГ с персистирующей альбуминурией (20-200 мкг/мин). Применение индапамида пролонгированного действия приводило не только к более существенному по сравнению с эналаприлом снижению уровня систолического и среднего АД, но и сопоставимому с иАПФ уменьшению соотношения альбумин/креатинин в моче на 35 и 39%, соответственно [44].

Высокая антигипертензивная эффективность индапамида пролонгированного действия сопровождается выраженной церебропротекцией, что продемонстрировано результатами крупномасштабного исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в котором приняли участие 3845 больных. У больных АГ старше 80 лет, наблюдавшихся на протяжении двух лет, терапия, базирующаяся на индапамиде пролонгированного действия, привела к снижению уровня АД и частоты развития острого нарушения мозгового кровообращения на 30%, фатального инсульта на 39%, сердечно-сосудистой смерти на 23%, смерти от всех причин на 21% и риска развития хронической сердечной недостаточности на 64% [45].

Положительное влияние индапамида пролонгированного действия на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности подтверждена результатами метаанализа, объединившего результаты 4-х крупных международных исследований: PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, 2841 пациент, 2 года наблюдения), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study, 1770 пациентов, 4 года), HYVET (1933 пациента,

2 года) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation, 5569 пациентов, 4 года). Результаты анализа доказывают значительную органопротективную способность индапамида, что проявляется в снижении риска смерти от всех причин на 15%, снижение смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 21% и снижение риска фатального инсульта на 37% в относительно различных популяциях пациентов [46].

Еще один компонент препарата Эквапресс — амлодипин — дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов 3-го поколения, обладающий липофильными свойствами. Амлодипин — один из наиболее изученных АГП с широчайшей доказательной базой. Препарат обладает антиатеросклеротическим действием за счет уменьшения окислительных процессов и образования свободных радикалов, а также улучшения эндотелиальной функции, и ренопротективными качествами [29].

ФК амлодипина с различными иАПФ демонстрирует хорошую эффективность и безопасность с синергичным органопротективным эффектом, приводит к снижению сердечно-сосудистого риска, в частности уменьшая вероятность развития инфаркта миокарда на 21,2% [24]. Результаты крупнейшего исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), включившем 19257 пациентов с неконтролируемой АГ, показали значительное преимущество комбинации амлодипин+периндоприл по сравнению с терапией атенололом+диуретиком бендрофлуметиазидом. В качестве целевого был принят уровень АД <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов или <130/80 мм рт.ст. у больных с сахарным диабетом. Контроль уровня АД был лучше на фоне комбинации амлодипин+периндоприл, а протективные свойства этой ФК в отношении основных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин оказались настолько очевидными, что исследование было досрочно прекращено через 5,5 лет. В группе амлодипин+периндоприл была зарегистрирована достоверно более низкая по срав-

нению с группой сравнения частота развития нефатального инфаркта миокарда и фатальных проявлений ИБС на 13%, сердечно-сосудистой смерти на 24%, фатальных и нефатальных инсультов — на 23%, смерти от всех причин на 11%, новых случаев сахарного диабета на 30%, проявлений клинических симптомов периферического атеросклероза на 35% [47].

Опыт применения ФК амлодипин/индапамид/лизиноприл представлен в публикации Недога С. В. и др. [48]. Показано, что переход с тройной свободной на ФК приводит к достоверному снижению среднесуточного систолического и диастолического АД (на 16,77 и 23,5%, соответственно) через 12 нед. лечения. Помимо этого, к концу периода наблюдения выявлено снижение скорости пульсовой волны на 19,7%, индекса аугментации на 14,81%, центрального АД на 11,9%, а также уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 13% и уровня мочевой кислоты на 9%, что подтверждает не только вазопротективные свойства препарата, но и его благоприятный метаболический профиль.

Заключение

Неконтролируемая АГ является значительной и пока не полностью преодолимой проблемой здравоохранения. Существенная ее причина кроется в низкой приверженности к терапии, повышения которой возможно достичь при условии качественного взаимодействия врача с пациентом и следования современным рекомендациям по ведению АГ. Одним из самых доступных и эффективных путей преодоления этих проблем является назначение современных ФК АГП с удобным режимом дозирования, что способствует повышению приверженности, и, соответственно, эффективности лечения, и влечет за собой улучшение прогноза и качества жизни пациента.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By The Data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93-e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123.
4. Weldegiorgis M, Woodward M. The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:506. doi:10.1186/s12882-020-02151-7.
5. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019:

- A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.029.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(12):2284-309. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1124-40. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
9. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641.
10. Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, et al. The Vascular Wall State and Microcirculation Parameters in Patients with Controlled and Uncontrolled Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):495-501. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У. и др. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):495-501. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501.
11. Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, et al. Vascular markers of cognitive dysfunction in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(3):26-36. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У. и др. Сосудистые маркеры когнитивной дисфункции у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Сеченовский вестник.* 2020;11(3):26-36. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.3.26-36.
12. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action; Geneva: World Health Organization, 2003. ISBN: 9241545992.
13. Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
14. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e026582. doi:10.1161/JAHA.122.026582.
15. Aitini E, Martignoni G, Labianca R, et al. Communication Models for Doctor-Patient Relationships. *J Canc Educ.* 2014;29:211-2. doi:10.1007/s13187-014-0616-z.
16. Mallia P. The Nature of the Doctor-Patient Relationship. *Health Care Principles Through the Phenomenology of Relationships with Patients.* Springer. 2013. ISBN 978-94-007-4938-2. doi:10.1007/978-94-007-4939-9.
17. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol.* 2017;8:100. doi:10.3389/fphar.2017.00100.
18. Dalal JJ, Kerkar P, Guha S, et al. Therapeutic adherence in hypertension: Current evidence and expert opinion from India. *Indian Heart J.* 2021;73(6):667-73. doi:10.1016/j.ihj.2021.09.003.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
20. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchiy KK. Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):568-77. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):568-77. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577.
21. Parati G, Lombardi C, Pengo M, et al. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Intern J Cardiol.* 2021;331:262-9. doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.070.
22. 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(5):1042-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.
23. Hagendorff A, Freytag S, Müller A, et al. Pill burden in hypertensive patients treated with single-pill combination therapy — an observational study. *Adv Ther.* 2013;30(4):406-19. doi:10.1007/s12325-013-0018-3.
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
25. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021;77(2):692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
26. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA.* 2013;310(7):699-705. doi:10.1001/jama.2013.108769.
27. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, et al. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(3):193-200. doi:10.1111/jch.12040.
28. Semple PF, Cumming AM, Meredith PA, et al. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1987;1(1):45-50. doi:10.1007/BF02125832.
29. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, et al. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart.* 2016;3:e000473. doi:10.1136/openhrt-2016-000473.
30. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(3):162-71. doi:10.1177/1753944716642677.
31. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs.* 1988;35(6):646-69. doi:10.2165/00003495-198835060-00003.
32. Langtry HD, Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. *Drugs Aging.* 1997;10(2):131-66. doi:10.2165/00002512-199710020-00006.

33. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Lisinopril in the Treatment of Arterial Hypertension. *Kardiologiiia*. 2017;57(9):77-82. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Лизиноприл в лечении больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(9):77-82. doi:10.18087/cardio.2017.9.10031.
34. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. *Circulation*. 1997; 95(6):1464-70. doi:10.1161/01.cir.95.6.1464.
35. Shimamoto H, Shimamoto Y. Lisinopril reverses left ventricular hypertrophy through improved aortic compliance. *Hypertension*. 1996;28(3):457-63. doi:10.1161/01.hyp.28.3.457.
36. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int*. 2000;58(2):889-97. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00239.x.
37. Poulsen PL, Ebbelhøj E, Mogensen CE. Lisinopril reduces albuminuria during exercise in low grade microalbuminuric Type 1 diabetic patients: a double blind randomized study. *J Intern Med*. 2001;249:433-40. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00821.x.
38. Scisciola L, Fontanella RA, Surina, et al. Potential Role of Lisinopril in Reducing Atherosclerotic Risk: Evidence of an Antioxidant Effect in Human Cardiomyocytes Cell Line. *Front. Pharmacol*. 2022;13:868365. doi:10.3389/fphar.2022.868365.
39. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13. doi:10.1177/1074248413497257.
40. London G. Efficacy of indapamide 1.5 mg, sustained release, in the lowering of systolic blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2004;18(2):9-14. doi:10.1038/sj.jhh.1001799.
41. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(6):637-45. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x.
42. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf*. 2001;24(15):1155-65. doi:10.2165/00002018-200124150-00006.
43. Wang S, Li J, Zhou X, et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens*. 2017;31(12):848-54. doi:10.1038/jhh.2017.51.
44. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004;22(8):1613-22. doi:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
45. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
46. Chalmers J, Mourad JJ, De Champvallins M, et al. Benefit of indapamide-based treatment on mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2019;37:e57. doi:10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8.
47. Meurin P. The ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(5):327-34. doi:10.2165/00129784-200606050-00005.
48. Nedogoda SV, Sanina TN, Tsoma VV, et al. Optimal Organ Protection and Blood Pressure Control with the Single Pill Combination Lisinopril, Amlodipine and Indapamide in Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16(6):931-7. (In Russ.) Недогода С.В., Санина Т.Н., Цома В.В. и др. Оптимизация контроля артериального давления и органопroteкции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):931-7. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-03.

Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий

Гаглюева Д. А., Дзаурова Х. М., Зельберг М. А., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Соколов С. Ф., Крымукова М. А., Салпагарова А. И., Дулаев Л. О., Певзнер Д. В., Голицын С. П.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии (МКВ) рефралонем и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП).

Материал и методы. Включено 58 больных (средний возраст 65 ± 11 лет) с пароксизмом ФП/ТП. Всем пациентам выполнено предварительное обследование для исключения противопоказаний к МКВ. Далее методом конвертной рандомизации больные были распределены в группы рефралона и амиодарона по 30 и 28 участников, соответственно. МКВ рефралонем проводили по схеме: введение препарата в дозах 5-5-10-10 мг/кг с интервалами 15 мин. Пациентам второй группы внутривенно вводили амиодарон в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 20-60 мин в зависимости от переносимости препарата. При сохранении ФП/ТП через 60 мин инфузия амиодарона 100 мг/ч до восстановления синусового ритма (СР) или достижения дозы 1200 мг/сут. Эффективность лечения оценивали по факту восстановления СР, отсутствия рецидивов ФП/ТП и времени купирования аритмии, а безопасность — на основании выявления желудочкового аритмогенного действия, брадиаритмий, снижения артериального давления и удлинения интервала QT. Наблюдение продолжалось в течение 24 ч.

Результаты. СР восстановлен у 96,7% (29 из 30) больных в группе рефралона, из них у 56,7% (17 из 30) — после введения дозы 5 мг/кг. В группе амиодарона СР восстановлен у 57,1% (16 из 28) больных ($p < 0,001$). Время купирования аритмии в группе рефралона составило 14 [7;23] мин, в группе амиодарона — 150 [82;240] мин ($p < 0,001$). Не выявлено статистически значимых различий в группах по частоте развития брадиаритмий, снижения артериального давления и удлинения QT.

Заключение. Рефралон демонстрирует более высокую эффективность и быстроту купирования пароксизмов ФП/ТП по сравнению с амиодароном, при этом у большинства больных восстановление СР происходит после введения наименьших доз, что обеспечивает безопасность МКВ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, рефралон, амиодарон, медикаментозная кардиоверсия, антиаритмические препараты III класса.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/01-2023

Рецензия получена 08/02-2023

Принята к публикации 13/02-2023



Для цитирования: Гаглюева Д. А., Дзаурова Х. М., Зельберг М. А., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Соколов С. Ф., Крымукова М. А., Салпагарова А. И., Дулаев Л. О., Певзнер Д. В., Голицын С. П. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3527. doi:10.15829/1728-8800-2023-3527. EDN EKXLTQ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr_dzaurova@mail.ru

[Гаглюева Д. А. — врач-кардиолог, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-9295-6813, Дзаурова Х. М.* — м.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-4291-1040, Зельберг М. А. — врач-кардиолог, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-0092-8602, Миронов Н. Ю. — к.м.н., с.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, ORCID: 0000-0002-6086-6784, Юричева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-5532-6345, Соколов С. Ф. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-5418-7796, Крымукова М. А. — ординатор отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-4620-6181, Салпагарова А. И. — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1917-9154, Дулаев Л. О. — врач кардиолог ПРИТ отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8875-0145, Певзнер Д. В. — к.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии, заведующий блоком интенсивной терапии 1-го клинического отделения, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Голицын С. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-9913-9974].

Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter

Gagloeva D.A., Dzaurova H.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Krymukova M.A., Salpagarova A.I., Dulaev L.O., Pevzner D.V., Golitsyn S.P.

E.I. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy and safety of chemical cardioversion (CCV) with refralon and amiodarone in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter (AF/AFL).

Material and methods. Fifty five patients (mean age, 65±11 years) with paroxysmal AF/AFL were included. All patients underwent a preliminary examination to rule out contraindications to CCV. Further, patients were randomized into groups of refralon (n=30) and amiodarone (n=28), respectively. CCV with refralon was carried out as follows: administration in doses of 5-5-10-10 µg/kg at intervals of 15 minutes. Patients of the second group were intravenously injected with amiodarone at a dose of 5 mg/kg of body weight for 20-60 minutes, depending on the drug tolerability. If AF/AFL persists after 60 minutes, infusion of amiodarone 100 mg/hour until restoration of sinus rhythm (SR) or reaching a dose of 1200 mg/day. Treatment efficacy was assessed by SR recovery, absence of AF/AFL recurrence, and arrhythmia relief time, and safety was assessed by detection of ventricular arrhythmogenic effects, bradyarrhythmias, blood pressure reduction, and QT interval prolongation. The follow-up period lasted 24 hours.

Results. SR was restored in 96,7% (n=29) of patients in the refralon group, of which 56,7% (n=17) after a dose of 5 mcg/kg. In the amiodarone group, SR was restored in 57,1% (n=16) of patients (p<0,001). The arrhythmia relief time in the refralon group was 14 [7;23] min, while in the amiodarone group — 150 [82;240] min (p<0,001). There were no significant differences in the incidence of bradyarrhythmias, lowering blood pressure, and QT prolongation in the groups.

Conclusion. Refralon demonstrates a higher efficiency and lower time to AF/AFL relief compared with amiodarone, while in most patients, SR recovery occurs after the administration of the lowest doses, which ensures CCV safety.

Keywords: atrial fibrillation, paroxysmal type, refralon, amiodarone, chemical cardioversion, class III antiarrhythmic drugs.

Relationships and Activities: none.

Gagloeva D.A. ORCID: 0000-0002-9295-6813, Dzaurova H.M.* ORCID: 0000-0003-4291-1040, Zelberg M.A. ORCID: 0000-0003-0092-8602, Mironov N.Yu. ORCID: 0000-0002-6086-6784, Yuricheva Yu.A. ORCID: 0000-0002-5532-6345, Sokolov S.F. ORCID: 0000-0001-5418-7796, Krymukova M.A. ORCID: 0000-0002-4620-6181, Salpagarova A.I. ORCID: 0000-0003-1917-9154, Dulaev L.O. ORCID: 0000-0001-8875-0145, Pevzner D.V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Golitsyn S.P. ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Corresponding author:
dr_dzaurova@mail.ru

Received: 30/01-2023

Revision Received: 08/02-2023

Accepted: 13/02-2023

For citation: Gagloeva D.A., Dzaurova H.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Krymukova M.A., Salpagarova A.I., Dulaev L.O., Pevzner D.V., Golitsyn S.P. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3527. doi:10.15829/1728-8800-2023-3527. EDN EKXLQ

АД — артериальное давление, в/в — внутривенное, СР — синусовый ритм, МКВ — медикаментозная кардиоверсия, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, Ме — медиана.

Введение

Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются наиболее распространенными формами аритмии в клинической практике. ФП и ТП составляют примерно треть всех случаев госпитализации, вызванных нарушениями сердечного ритма. Проблема данного вида аритмии усугубляется тенденцией к постоянному росту и распространенности заболевания. Более 33 млн человек в мире страдают ФП. Прогнозируется удвоение заболеваемости ФП в течение следующих 20 лет [1].

Одной из основных задач лечения пароксизмальной формы ФП/ТП является купирование эпизода аритмии — восстановление синусового ритма (СР). Для планового восстановления ритма у пациентов с ФП возможно использование как

электрической, так и медикаментозной кардиоверсии (МКВ)¹.

В настоящее время наиболее изученным и широко распространенным препаратом для МКВ пароксизмов ФП/ТП является амиодарон. Показатель эффективности купирования аритмии носит дозозависимый характер. Наиболее часто амиодарон используется в стандартной дозе 5 мг/кг массы тела, и его эффективность при этом составляет 34-69% [2]. Самые высокие показатели восстанов-

¹ Ревишвили А. Ш., Шляхто Е. В., Сулимов В. А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. 2017. <https://vnoa.ru/upload/iblock/552/552a2e66b804a65431f406f5da4545ba.pdf>.

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Существующий арсенал антиаритмических препаратов для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий (ФП) ограничен.
- Эффективность отечественного антиаритмического препарата у пациентов с пароксизмами ФП находится на стадии изучения.
- До настоящего времени рандомизированных исследований по сравнению эффективности двух антиаритмических препаратов III класса — амиодарона и рефралона — не проводилось.

Что добавляют результаты исследования?

- Рефралон превосходит по эффективности наиболее часто используемый препарат амиодарон. Принципиально важным является факт превосходства рефралона над амиодароном в скорости восстановления ритма.
- Полученные данные позволяют рассматривать рефралон в качестве препарата выбора для купирования пароксизмов ФП.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The current range of antiarrhythmic drugs for chemical cardioversion of atrial fibrillation (AF) is limited.
- The effectiveness of the domestic antiarrhythmic drug in patients with paroxysmal AF is under study.
- To date, there have been no randomized trials comparing the efficacy of the two class III antiarrhythmic drugs amiodarone and refralon.

What might this study add?

- Refralon outperforms the most commonly used drug, amiodarone. Of fundamental importance is the fact that refralon is superior to amiodarone in the rate of rhythm recovery.
- The data obtained consider refralon as the drug of choice for paroxysmal AF relief.

ления СР (>90%), которые могут быть обнаружены в литературных источниках, достигаются при внутривенном (в/в) введении амиодарона в дозе >1500 мг/сут. или максимально до 3000 мг/сут. При этом купирование аритмии в большинстве случаев происходит в первые 3 ч после введения препарата, а максимальный антиаритмический эффект развивается к 12–24 ч. Однако в реальной практике такие дозы не применяются.

В 2014г в Государственном реестре лекарственных средств для купирования ФП был зарегистрирован новый отечественный антиаритмический препарат III класса — рефралон. В 2020г препарат был включен в Национальные клинические рекомендации "Фибрилляция и трепетание предсердий", утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации [3].

По результатам проведенных исследований была доказана эффективность и безопасность препарата. При использовании рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг было отмечено восстановление СР у 91,6% больных с персистирующим течением ФП/ТП [4, 5].

Следует отметить, что применение рефралона при пароксизмальном течении этих аритмий находится в стадии изучения. У данной категории больных могут предполагаться более высокие показатели эффективности рефралона, выраженные не только в частоте восстановления СР, но и в достижении этого результата меньшими дозами, а, следовательно, и меньшей частотой развития потенциальных побочных эффектов.

Таким образом, крайне важным является непосредственное сравнение эффективности и безопасности клинического применения рефралона и амиодарона у больных пароксизмальной формой ФП в ходе проспективного рандомизированного исследования.

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности и безопасности МКВ рефралоном и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП.

Материал и методы

Исследование проводится на базе ФГБУ "НМИЦ им. академика Е.И. Чазова" Минздрава России. В настоящее время в исследование включены 58 больных (30 мужчин и 28 женщин) с пароксизмальной формой ФП/ТП, которые имели показания к восстановлению СР и которым была проведена попытка МКВ рефралоном или амиодароном. Средний возраст участников составил 65 ± 11 лет. ФП регистрировалась у 53 (91,4%) больных, ТП — у 5 (8,6%) пациентов. Длительность купируемого эпизода аритмии (медиана, Ме [интерквартильный размах Q25;Q75] составила — 42 [21;138] ч. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

С целью выявления соответствия критериям не-включения всем пациентам проводили регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), биохимический анализ крови, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводную ЭхоКГ (при длительности пароксизма >48 ч).

В качестве критериев не-включения были приняты:

- необходимость экстренного восстановления СР;
- регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС)

<50 уд./мин в период бодрствования;

- продолжительность интервала QT >440 мс;
- нескорректированные на момент проведения МКВ электролитные нарушения (уровень калия <3,5 ммоль/л);
- выявленные противопоказания к восстановлению СР;
- спонтанное восстановление СР до введения препаратов.

При отсутствии критериев не включения методом конвертной рандомизации включенные в исследование больные были распределены в группы рефралона (n=30) и амиодарона (n=28). Сформированные группы по основным клинико-инструментальным характеристикам достоверно не различались (таблица 2).

Процедура МКВ проводилась в условиях палаты интенсивной терапии.

МКВ рефралоном состояла из 4-х последовательных этапов медленного струйного в/в введения препарата в дозах 5-5-10-10 мкг/кг массы тела, с интервалом между введениями 15 мин.

Восстановление СР амиодароном проводилось путем инфузионного в/в введения препарата в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 20 мин. В случае плохой переносимости инфузию замедляли до 60 мин. При отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло в течение 60 мин от момента начала введения препарата) продолжали инфузию амиодарона в/в в дозе 100 мг/ч до достижения суммарной дозы 1200 мг.

Введение препаратов прекращалось на любом из этапов в случае восстановления СР, снижения частоты сокращений желудочков <50 уд./мин, увеличения длительности интервала QT >500 мс, развития проаритмических эффектов, а также любых изменений в состоянии пациента, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Оценка эффективности и безопасности МКВ осуществлялась в течение 24 ч при помощи телеметрического контроля ЭКГ или проведения холтеровского мониторирования ЭКГ в день кардиоверсии.

Критериями эффективности приняты:

- факт восстановления СР в течение 24 ч от начала введения препарата (рефралон/амиодарон);
- время, прошедшее с начала введения препарата до восстановления СР;
- отсутствие устойчивых (продолжительность >30 сек) рецидивов ФП/ТП в течение 24 ч после успешной кардиоверсии.

Критериями безопасности приняты:

- желудочковое аритмогенное действие препарата (документированное при мониторировании ЭКГ появление пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт);
- увеличение продолжительности интервала QT >500 мс;
- брадиаритмии (паузы в работе сердца >3 сек, ЧСС <50 уд./мин как на фоне ФП, так и после восстановления СР);
- артериальная гипотензия (снижение артериального давления (АД) на >20 мм рт.ст. от исходного значения (бессимптомное) или на <20 мм рт.ст., сопровождающееся клиническими проявлениями).

Если в ходе исследования отмечалось развитие нежелательных явлений, не разрешившихся в течение 24 ч, наблюдение за пациентами продолжали до момента разрешения нежелательных явлений.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика пациентов

Показатели	Значение (n=58)
Пол (муж./жен.), n	30/28
Возраст (лет), M±SD	65±11
ИМТ, Ме [Q25;Q75]	29 [26;33]
Соотношение ФП/ТП, n	53/5
Длительность купируемого эпизода ФП/ТП (ч), Ме [Q25;Q75]	42 [21;138]
ГБ, n (%)	52 (89,7%)
ИБС, n (%)	10 (17,2%)
ПИКС, n (%)	3 (5,2%)
Ангиопластика со стентированием в анамнезе, n (%)	8 (13,8%)
ХСН, n (%)	10 (17,2%)
ФК по NYHA (I/II), n	3/7
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (6,9%)
СД, n (%)	8 (13,8%)
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Ме [Q25;Q75]	3 [2;3]

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — New-York Heart Association, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Работа проведена в рамках государственного задания по теме НИР 121031700336-7 "Интегральные подходы использования высокотехнологичных интервенционных методов и современных антиаритмических препаратов в лечении больных с нарушениями ритма и блокадами сердца". Исследование внесено в реестр ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05445297).

Статистический анализ. Анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью Ме [Q25;Q75].

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях — с помощью t-критерия Уэлча.

Таблица 2

Клинико-инструментальная характеристика пациентов групп рефралона и амиодарона

Показатель	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=28)	p
Возраст (годы), M±SD	63±13	67±8	0,176
Пол (муж./жен.), n	15/15	15/13	0,786
Рост (см), M±SD	173±11	173±8	0,975
Вес (кг), Me [Q25;Q75]	90 [80;100]	85 [76;98]	0,379
ИМТ, Me [Q25;7Q5]	30 [26;35]	28 [26;32]	0,608
Форма аритмии (ФП/ТП), n	28/2	25/3	0,665
Длительность пароксизма ФП/ТП (ч), Me [Q25; Q75]	60 [21;144]	30 [20;72]	0,161
Пароксизмы ФП/ТП >24 ч, n (%)	19 (63,3%)	14 (50%)	0,306
Пароксизмы ФП/ТП <24 ч, n (%)	11 (36,7%)	14 (50,0%)	0,306
ГБ, n (%)	27 (90,0)	25 (89,3)	1,000
ИБС, n (%)	5 (16,7)	5 (17,9)	1,000
ТБКА в анамнезе, n (%)	4 (13,3)	4 (14,3)	1,000
ПИКС, n (%)	2 (6,7)	1 (3,6)	1,000
ХСН, n (%)	5 (16,7)	5 (17,9)	1,000
ФК по NYHA (I/II), n	1/4	2/3	0,782
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (10,0)	1 (3,6)	0,612
СД, n (%)	7 (23,3)	1 (3,6)	0,053
CH ₂ DS ₂ Vasc, балл, (Me) [25;75]	3 [2;4]	2 [2;3]	0,142
Объем ЛП (мл), M±SD	79±18	74±25	0,415
Размер ЛП (см), M±SD	4±0	4±1	0,941
ФВ ЛЖ (%), Me [25;75]	60 [60;60]	60 [55;60]	0,178
ТМЖП (см), Me [25;75]	1 [1;1]	1 [1;1]	0,297

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, Me — медиана, NYHA — New-York Heart Association, CH₂DS₂-VAsc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10).

Оценка функции выживаемости проводилась с помощью кривых Каплана-Мейера.

Результаты

Анализ эффективности

В группе рефралона в течение 24 ч СР был восстановлен у 96,7% (29 из 30) пациентов, а в группе амиодарона — у 57,1% (16 из 28) пациентов; $p < 0,001$ (рисунок 1) (таблица 3).

В группе МКВ рефралонем после в/в введения наименьшей дозы препарата 5 мкг/кг в течение 15 мин СР восстановился у 17 из 30 (56,7%) больных (рисунок 2). Всего 13 пациентам потребовалось дополнительное введение рефралона в дозе 5 мкг/кг массы тела (суммарная доза 10 мкг), после чего СР зарегистрирован еще у 7 больных. Таким

образом, накопленная эффективность препарата в дозе 10 мкг/кг составила 80% (24 из 30 пациентов). Дополнительный болюс рефралона в расчете 10 мкг/кг (суммарная доза 20 мкг/кг) был введен 6 пациентам, после чего еще у 2 больных произошло восстановление СР. Накопленная эффективность препарата в дозе 20 мкг/кг составила 86% (26 из 30). Оставшимся 4 больным был введен еще один болюс рефралона в расчете 10 мкг/кг (максимальная суммарная доза 30 мкг/кг), после чего восстановление СР отмечено еще у 3 пациентов (29 из 30, накопленная эффективность 96,7%). У 1 пациента восстановление СР после введения максимальной дозы 30 мкг/кг не произошло.

В группе амиодарона у 4 из 28 больных (14,2%) СР восстановился после первого этапа быстрого инфузионного введения препарата в дозе 5 мг/кг в течение 20 мин. Проведение второго этапа — продленной инфузии амиодарона 100 мг/ч до достижения максимальной суммарной дозы 1200 мг — потребовалось 21 пациенту, из которых СР восстановлен еще у 12 больных. Таким образом, накопленная эффективность амиодарона составила 57,1% (16 из 28 пациентов) (таблица 3).

Таблица 3

Показатели эффективности рефралона и амиодарона по избранным критериям

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=28)	p
СР восстановлен, n	29 (96,7%)	16 (57,1%)	<0,001*
Время купирования аритмии (мин), Ме [Q25;Q75]	14 [7;23]	150 [82;240]	<0,001**
Рецидивы ФП/ТП, n	3/29	0/16	0,542*

Примечание: * — точный критерий Фишера, ** — U-критерий Манна-Уитни. Ме — медиана, СР — синусовый ритм, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

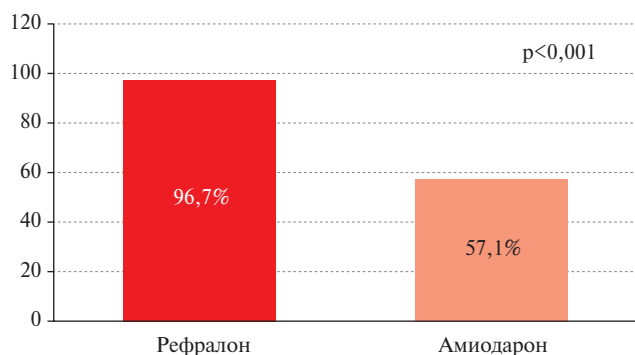


Рис. 1 Эффективность восстановления СР при использовании рефралона и амиодарона.

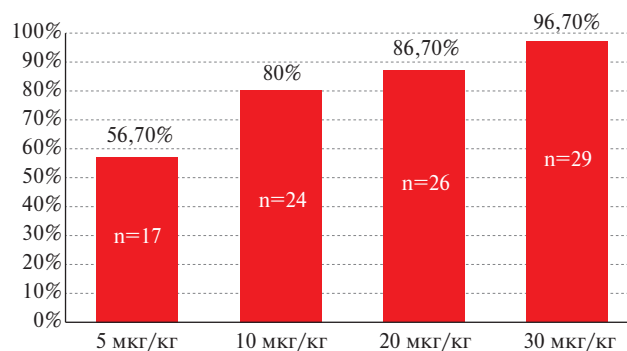


Рис. 2 Накопленная эффективность рефралона у больных с ФП/ТП в зависимости от дозы.

При проведении МКВ рефралом восстановление СР происходило достоверно быстрее, чем при использовании амиодарона. В группе рефралона Ме времени от начала введения препарата до восстановления СР составила 14 [7;23] мин, а в группе амиодарона — 150 [82;240] мин ($p < 0,001$) (таблица 3, рисунок 3).

После успешного восстановления СР рефралом устойчивые рецидивы аритмии были зарегистрированы у 3 (10,3%) из 29 больных. В группе амиодарона рецидивы ФП/ТП не отмечались ($p = 0,542$) (таблица 3).

Рецидивы аритмии были зарегистрированы у 2 из 17 пациентов, восстановивших СР после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг. Из них у одного больного рецидив ФП развился спустя 20 мин после МКВ. Пароксизм ФП длился ~30 мин с последующим спонтанным купированием. У второго пациента рецидив аритмии был зарегистрирован спустя 3 мин после успешной кардиоверсии и длился ~2 ч. Купирование аритмии произошло без дополнительных терапевтических вмешательств. В дальнейшем у обоих пациентов сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара.

У одного пациента рецидив ФП был отмечен спустя 2 ч после успешной МКВ рефралом в дозе 10 мкг/кг. Попытки восстановления СР в течение 24 ч не предпринимались, проводилась ритмурежающая терапия анаприлином. На вторые сут. после возникновения рецидива произошло спонтанное купирование аритмии. В дальнейшем пациенту была проведена операция радиочастотной абляции аритмогенных зон сердца, после чего сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара.

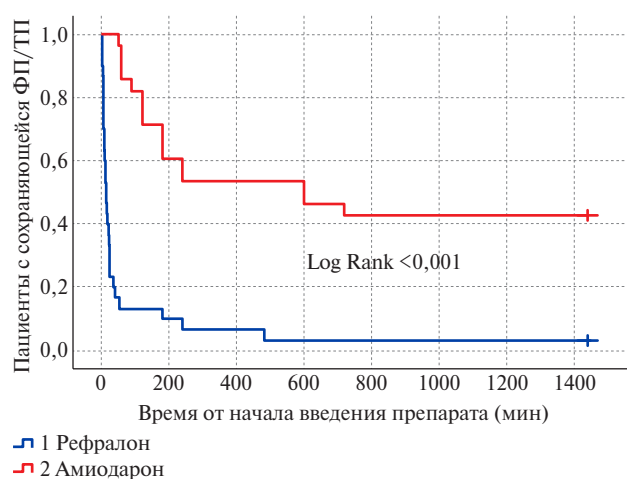


Рис. 3 Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие долю пациентов с сохраняющейся ФП/ТП в течение 24 ч после начала введения препаратов (рефралон, амиодарон).

Анализ безопасности

В ходе исследования ни в одной из групп не зарегистрированы жизнеугрожающие осложнения. Желудочковое аритмогенное действие препарата в виде пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт не отмечены ни у одного больного (таблица 4).

Удлинение интервала QT >500 мс при МКВ рефралом регистрировалось у 2 (6,7%) пациентов. Из них у одной пациентки максимальное значение интервала QT составило 510 мс и было зарегистрировано сразу после восстановления СР путем введения рефралона в дозе 20 мкг/кг. У вто-

Таблица 4

Показатели безопасности рефралона и амиодарона по избранным критериям

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=28)	p*
Желудочковое аритмогенное действие, n	—	—	—
Удлинение QT >500 мс, n (%)	2 (6,7%)	1 (3,6%)	1,000
Снижение ЧСС <50 уд./мин, n (%)	—	1 (3,6%)	0,483
Снижение АД, n (%)	—	2 (7,1%)	0,229

Примечание: * — точный критерий Фишера. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

рого пациента удлинение интервала QT до 520 мс было зарегистрировано на фоне сохраняющейся ФП после введения препарата в дозе 30 мкг/кг. В последующем (в течение 3 ч) у данного пациента отмечалось восстановление СР. В обоих случаях длительность интервала QT нормализовалась без дополнительных терапевтических вмешательств к концу времени наблюдения (24 ч).

Удлинение интервала QT >500 мс при МКВ амиодароном зарегистрировано у 1 пациента (3,6%; $p=1,000$) (таблица 4). Максимальное значение интервала QT составило 520 мс и было зарегистрировано сразу после восстановления СР. Суммарная доза амиодарона у этого пациента составила 800 мг. Длительность интервала QT сократилась до нормальных значений без каких-либо терапевтических вмешательств в течение 24 ч.

Снижение частоты желудочковых сокращений до 45 уд./мин на фоне сохраняющейся ФП было отмечено у 1 (3,6%) пациента после завершения первого этапа инфузии амиодарона в дозе 400 мг/кг, что также потребовало прекращения дальнейшего введения препарата. Частота желудочковых сокращений в диапазоне от 45 до 50 уд./мин сохранялась в течение 24 ч и не сопровождалась клинической симптоматикой. Спустя 24 ч после безуспешной попытки МКВ пациенту была проведена электроимпульсная терапия с восстановлением СР с ЧСС 50–55 уд./мин.

В группе рефралона снижение частоты сокращений желудочков <50 уд./мин не зарегистрировано ($p=0,483$) (таблица 4).

В группе амиодарона у 2 (7,1%) пациентов после завершения первого этапа инфузии препарата в суммарных дозах 450 мг и 500 мг регистрировалось бессимптомное снижение АД >20 мм рт.ст. от исходного значения, до уровней 90/60 и 86/62 мм рт.ст. В связи с развитием артериальной гипотензии инфузия амиодарона была прекращена. Состояние пациентов оставалось стабильным и не потребовало каких-либо дополнительных терапевтических вмешательств. Поскольку в течение 24 ч ФП не купировалась, СР ритм у данных пациентов был восстановлен посредством ЭИТ. В группе рефралона артериальная гипотензия не отмечалась ни у одного больного ($p=0,229$) (таблица 4).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность МКВ отечественным антиаритмическим препаратом III класса — рефралоном. Накопленная эффективность рефралона в дозе до 30 мкг/кг (96,7%) значительно превосходила эффективность амиодарона в максимальной суточной дозе до 1200 мг (57,1%; $p<0,001$).

Важно отметить, что большинство пароксизмов ФП (56,7%) были купированы при использовании минимальной дозы рефралона 5 мкг/кг. Таким образом, частота достижения критерия эффективности (восстановления СР) уже через 15 мин после введения наименьшей дозы отечественного антиаритмического препарата в настоящем исследовании оказалась сопоставима с максимальной накопленной эффективностью амиодарона (57,1%; $p=0,971$), которую удалось достичь лишь в течение 24 ч.

Принципиально важным является факт превосходства рефралона над амиодароном в скорости восстановления СР. Ме времени сохранения ФП в группе применения рефралона составила 14 [7;24] мин, а в группе амиодарона — 60 [120;1440] мин ($p<0,001$). Сравнение вероятности сохранения ФП в зависимости от времени, прошедшего с начала введения антиаритмических препаратов, по методу Каплана-Мейера (рисунок 3) показало, что более 80% больных восстановили СР в течение 60 мин от начала введения рефралона. Достоверно меньшее время, необходимое для восстановления СР, безусловно, будет способствовать сокращению как длительности пребывания пациентов в палате интенсивной терапии, так и общей продолжительности госпитализации.

Следует отметить, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП всегда имеется высокая вероятность самостоятельного восстановления СР (Race 7 ACWAS (Rate Control Versus Electrical Cardioversion Trial 7 — Acute Cardioversion Versus Wait and See)) [6], следовательно, ряд включенных в исследование пациентов могли восстановить СР независимо от использованного препарата. Вместе с тем, вероятность самостоятельного купирования максимальна в первые сутки от начала приступа и прогрессивно снижается по мере увеличения времени сохранения аритмии [7]. В связи с этим

необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании преобладают пациенты с устойчивыми пароксизмами ФП/ТП (Ме длительности купируемого пароксизма составляла 42 [21;138] ч), при этом группы амиодарона и рефралона достоверно не различались по длительности купируемого эпизода ФП/ТП и по соотношению больных с длительностью купируемого эпизода <24 ч и >24 ч (таблица 2). Таким образом, влияние фактора самостоятельного купирования аритмии на показатели эффективности в рамках настоящего исследования представляется маловероятным.

Отсутствие статистически достоверных различий в частоте достижения критериев безопасности в исследуемых группах свидетельствует о том, что при более высокой эффективности безопасность МКВ с использованием рефралона не уступает МКВ амиодароном. У рефралона, как у представителя III класса антиаритмических препаратов, наиболее ожидаемым побочным действием является удлинение интервала QT. Лишь у 2 (6,7%) пациентов было зарегистрировано удлинение QT >500 мс, что отмечалось после введения субмаксимальной (20 мкг/кг) и максимальной (30 мкг/кг) доз рефралона. При этом ни в одном из случаев не отмечено желудочковых аритмогенных эффектов.

Принципиально важен тот факт, что при использовании рефралона ни у одного из пациентов введение препарата не было приостановлено из-за нежелательных явлений, в то время как в группе амиодарона второй этап введения препарата не мог быть выполнен двум больным из-за развития артериальной гипотензии.

Заключение

Полученные результаты проспективного рандомизированного исследования демонстрируют преимущества отечественного антиаритмического препарата рефралона перед амиодароном у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП как в достоверно более высокой частоте восстановления СР, так и в достоверно более быстром купировании аритмии.

Безопасность использования рефралона, не уступающая таковой для амиодарона, указывает на целесообразность более широкого клинического применения этого нового отечественного антиаритмического препарата.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1142-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
2. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003;89(2-3):239-48. doi:10.1016/s0167-5273(02)00477-1.
3. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
4. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):193-9. (In Russ.) Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Влодзяновский В. В. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты
5. Kozlova LK, Sokolova NV, Sivkova AV, et al. Experience of pharmacological cardioversion with refralon in persistent atrial fibrillation and flutter according to the data of the cardiology department of Orenburg regional clinical hospital. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(3):13-20. (In Russ.) Козлова Л. К., Соколова Н. В., Сивкова А. В. и др. Опыт медикаментозной кардиоверсии рефраломом при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий по данным оренбургской областной клинической больницы. *Вестник аритмологии.* 2021;28(3):13-20. doi:10.35336/VA-2021-3-13-20.
6. Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1499-508. doi:10.1056/NEJMoa1900353.
7. Pluymaekers NA, Hermans AN, Linz DK, et al. Frequency and Determinants of Spontaneous Conversion to Sinus Rhythm in Patients Presenting to the Emergency Department with Recent-onset Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(4):195-201. doi:10.15420/aer.2020.34.

Взаимосвязь эффективного рефрактерного периода левого предсердия и легочных вен и развития раннего рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. Первые результаты

Коженев А. Т.¹, Азизов С. Н.¹, Хлынова О. В.²

¹ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова" Минздрава России. Пермь; ²ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера" Минздрава России. Пермь, Россия

Цель. Оценить взаимосвязь эффективного рефрактерного периода левого предсердия (ЛП) и легочных вен (ЛВ) и развития раннего рецидива фибрилляции предсердий (ФП) после радиочастотной изоляции легочных вен (ИЛВ).

Материал и методы. В исследование было включено 35 пациентов с персистирующей формой ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии (ААТ). Всем пациентам проводилась оценка значений эффективного рефрактерного периода (ЭРП) ЛП и ЛВ с последующей радиочастотной антральной ИЛВ. В зависимости от значений ЭРП пациенты делились на 2 группы. В группу 1 (n=15) были включены пациенты, у которых среднее значение ЭРП ЛП и ЛВ были ≥ 240 мс, в группу 2 (n=20) — пациенты, у которых среднее значение ЭРП ЛП и ЛВ были < 240 мс. Оценка результатов (возникновение ранних рецидивов) ФП, в зависимости от полученных значений ЭРП, проводилась в первые 3 мес.

Результаты. Значения ЭРП, полученные в ходе исследования, группа 1 — ЛП (ушко ЛП) $252 \pm 8,9$ мс; левая верхняя ЛВ (ЛВЛВ) $252 \pm 12,1$ мс; левая нижняя ЛВ (ЛНЛВ) $257,3 \pm 8,15$ мс; правая верхняя ЛВ (ПВЛВ) $254,6 \pm 11,3$ мс; правая нижняя ЛВ (ПНЛВ) $260 \pm 9,05$ мс. Группа 2 — ЛП $230 \pm 12,1$ мс; ЛВЛВ $205 \pm 10,5$ мс; ЛНЛВ $186,6 \pm 22,05$ мс; ПВЛВ $212,2 \pm 14$ мс; ПНЛВ $218,8 \pm 11,1$ мс. В ходе наблюдения за пациентами в группе 1 в первые 3 мес. после ИЛВ рецидивов не наблюдалось. В группе 2 наблюдались 7 ранних рецидивов ФП. При корреляционном анализе была выявлена статистически значимая обратная пропорциональная зависимость ($-0,349$; $p=0,03$) между значениями ЭРП и количеством рецидивов в группах.

Заключение. Первые результаты проведенного исследования демонстрируют наличие обратно пропорциональной зависимости между величиной среднего ЭРП ЛВ и ЛП и развитием раннего рецидива ФП, что позволяет рассматривать значение ЭРП ЛВ и ЛП < 240 мс в качестве вероятного предиктора риска раннего рецидива ФП. Однако этот факт требует продолжения исследования с увеличением выборки и проведением соответствующего статистического анализа по предикторной ценности обсуждаемых показателей.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эффективный рефрактерный период, радиочастотная абляция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/12-2022

Рецензия получена 17/01-2023

Принята к публикации 28/03-2023



Для цитирования: Коженев А. Т., Азизов С. Н., Хлынова О. В. Взаимосвязь эффективного рефрактерного периода левого предсердия и легочных вен и развития раннего рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. Первые результаты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3503. doi:10.15829/1728-8800-2023-3503. EDN FEGUZY

Relationship between the left atrial and pulmonary vein effective refractory period and the development of early atrial fibrillation recurrence after radiofrequency pulmonary vein isolation. First results

Kozhenov A. T.¹, Azizov S. N.¹, Khlynova O. V.²

¹S. G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery. Perm; ²E. A. Vagner Perm State Medical University. Perm, Russia

Aim. To assess the relationship between the left atrial (LA) and pulmonary vein (PV) effective refractory period and the development of early atrial fibrillation (AF) recurrence after radiofrequency pulmonary vein isolation (PVI).

Material and methods. The study included 35 patients with persistent AF refractory to antiarrhythmic therapy (AAT). In all patients, LA and PV effective refractory period (ERP) was assessed, followed by radiofrequency antral PVI. Depending on the ERP values, the patients

were divided into 2 groups. Group 1 (n=15) included patients with mean LA and PV ERP values ≥ 240 ms, while group 2 (n=20) consisted of patients with mean LA and PV ERP values < 240 ms. The evaluation of early AF recurrence, depending on the obtained ERP values, was carried out in the first 3 months.

Results. We obtained following ERP values: group 1 — LA (LA apendage) $252 \pm 8,9$ ms; left superior PV (LSPV) — $252 \pm 12,1$ ms; left inferior PV (LIPV) — $257,3 \pm 8,15$ ms; right superior PV (RSPV) —

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alim_kozhenov@outlook.com

[Коженев А. Т. — врач сердечно-сосудистой хирург, ORCID: 0009-0005-1750-1586, Азизов С. Н. — к.м.н., врач сердечно-сосудистой хирург, ORCID: 0009-0006-1678-9175, Хлынова О. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-4860-0112].

254,6±11,3 ms; right inferior PV (RIPV) — 260±9,05 ms; group 2 — LA 230±12,1 ms; LSPV — 205±10,5 ms; LIPV — 186,6±22,05 ms; RSPV — 212,2±14 ms; RIPV — 218,8±11,1 ms. During the 3-month follow-up of group 1 patients, there were no recurrences after PVI. Group 2 had 7 early AF recurrences. Correlation analysis revealed a significant inversely proportional relationship ($-0,349$; $p=0,03$) between ERP values and the recurrence rate in the groups.

Conclusion. The first results demonstrate an inversely proportional relationship between the mean PV and LA ERP and the development of early AF recurrence, which makes it possible to consider the PV and LA ERP <240 ms as a likely predictor of early AF recurrence. However, this fact requires the study continuation with an increase in the sample and an appropriate statistical analysis.

Keywords: atrial fibrillation, effective refractory period, radiofrequency ablation.

Relationships and Activities: none.

Kozhenov A. T.* ORCID: 0009-0005-1750-1586, Azizov S. N. ORCID: 0009-0006-1678-9175, Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112.

*Corresponding author:
alim_kozhenov@outlook.com

Received: 12/12-2022

Revision Received: 17/01-2023

Accepted: 28/03-2023

For citation: Kozhenov A. T., Azizov S. N., Khlynova O. V. Relationship between the left atrial and pulmonary vein effective refractory period and the development of early atrial fibrillation recurrence after radiofrequency pulmonary vein isolation. First results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3503. doi:10.15829/1728-8800-2023-3503. EDN FEGUZY

ААП — антиаритмический препарат, ААТ — антиаритмическая терапия, ИЛВ — изоляция легочных вен, ЛВ — легочные вены, ЛВЛВ — левая верхняя ЛВ, ЛНЛВ — левая нижняя ЛВ, ЛП — левое предсердие, ПВЛВ — правая верхняя ЛВ, ПНЛВ — правая нижняя ЛВ, РРФП — ранние рецидивы фибрилляции предсердий, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭРП — эффективный рефрактерный период.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Антиаритмические препараты увеличивают эффективный рефрактерный период предсердий, тем самым препятствуют поддержанию механизмов развития фибрилляции предсердий (ФП), в т.ч. и развитию рецидивов после катетерной абляции.
- Нет оптимального препарата, который бы обладал одинаково высокой эффективностью в качестве профилактики ФП у разных людей.

Что добавляют результаты исследования?

- Значение эффективного рефрактерного периода левого предсердия и легочных вен на фоне антиаритмической терапии может стать критерием для последующего выбора антиаритмического препарата с целью профилактики ранних рецидивов ФП после радиочастотной абляции.

Key messages

What is already known about the subject?

- Antiarrhythmic drugs increase the atrial effective refractory period, thereby preventing atrial fibrillation (AF), including recurrence after catheter ablation.
- There is no optimal drug that would be equally effective in preventing AF in different people.

What might this study add?

- The value of left atrial and pulmonary vein effective refractory period against the background of antiarrhythmic therapy can become a criterion for antiarrhythmic agent choice in order to prevent early AF recurrence after radiofrequency ablation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одним из наиболее распространенных видов нарушений ритма сердца. По данным Kirchhof P, et al. ФП встречается у 1-2% людей в общей популяции и >3% у людей старше >20 лет [1]. ФП не является жизнеугрожающей аритмией, однако она сопровождается увеличением частоты развития различных осложнений (инсульт, сердечная недостаточность), а также ухудшением качества жизни (увеличением частоты госпитализации, снижением толерантности к физической нагрузке).

В последнее десятилетие интервенционные методы являются главным подходом реализации стратегии лечения ФП, направленного на восстановле-

ние и поддержание синусового ритма. Haissaguerre M, et al. предположили, что причиной ФП служит триггерная активность участков предсердий, преимущественно расположенных в устьях легочных вен (ЛВ) [2]. Позже Rappone C, et al. с помощью циркулярных воздействий вокруг устьев ЛВ изолировали данные триггеры от левого предсердия (ЛП) [3]. На данный момент изоляция устьев ЛВ (ИЛВ) является основным подходом при катетерном лечении ФП.

По данным некоторых исследований эффективность антиаритмической терапии (ААТ) составляет от 16 до 58% и уступает эффективности катетерной абляции (от 66 до 89%) в лечении пароксизмальной формы ФП [4-6].

Одним из важных вопросов, связанных с интервенционным лечением ФП, является ведение пациентов в раннем послеоперационном, так называемом, "слепом" периоде. Как правило, после катетерной абляции используют 3-месячный слепой период, во время которого не рекомендуется повторная абляция, даже если были рецидивы ФП [7].

Однако в раннем послеоперационном периоде нередко отмечаются симптомные, гемодинамически значимые рецидивы предсердной тахикардии, ФП, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов, увеличению частоты госпитализаций. Кроме того, в ряде исследований была обнаружена значимая корреляция между ранними рецидивами ФП (РРФП) в слепом периоде и поздними рецидивами ФП после катетерной абляции [8, 9].

Известно, что одним из главных механизмов развития рецидива ФП после радиочастотной абляции (РЧА) является реконнекция изолированной ЛВ, а также отсутствие абляции внелегочных триггеров. "Созревание" абляционных поражений, послеоперационная воспалительная реакция, дисбаланс вегетативной нервной системы также могут оказывать влияние на риск развития РРФП [10].

С целью предотвращения РРФП после абляции по поводу ФП в первую очередь назначаются ААТ и противовоспалительные препараты. В исследовании EAST-AF (The Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation) была продемонстрирована эффективность ААТ во время "слепого" периода, а именно: ААТ снижает частоту ранних рецидивов ФП, сокращает количество госпитализаций и необходимость кардиоверсии [11].

Известно, что далеко не у всех пациентов один и тот же антиаритмический препарат (ААП) действует одинаково эффективно. Также известно, что прием ААП приводит к увеличению эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий, тем самым препятствуя поддержанию кругов микроиентри и блокируя триггерную активность эктопических очагов. Учитывая этот факт, мы решили изучить значения ЭРП, полученные в ходе операции, и понять, возможно ли использовать эти данные для оценки риска РРФП.

Цель исследования — оценить эффективный рефрактерный период ЛП и ЛВ как возможный предиктор раннего рецидива ФП после радиочастотной изоляции устьев ЛВ.

Материал и методы

В данное исследование после получения добровольного информированного согласия (одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера" Минздрава России) было включено 35 пациентов с персистирующей формой ФП, рефрактерной к ААТ. Диагноз ФП был верифицирован

на основании критериев согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) 2020 по диагностике и лечению пациентов с ФП [12]. Перед оперативным лечением пациентам проводились необходимые клинические, лабораторные и инструментальные исследования, в т.ч. мультиспиральная компьютерная томография. Все пациенты перед операцией принимали ААП, при этом перерывы между приемами ААП не превышали 5 периодов полувыведения. Прием амиодарона составлял не <3 нед. После операции прием ААП не менялся.

Катетерная абляция проводилась на синусовом ритме. За несколько дней до операции пациентам при необходимости проводилась кардиоверсия с целью восстановления синусового ритма; 4-м пациентам ритм восстанавливали на операционном столе непосредственно перед операцией.

После проведения предоперационного обследования пациентов готовили к выполнению РЧА. Под местной анестезией проводилась пункция бедренных вен. После стандартной пункции межпредсердной перегородки электроды позиционировались в ЛП. Если у пациента на данном этапе был пароксизм ФП, выполнялась кардиоверсия.

Если синусовый ритм не восстанавливался, пациент исключался из исследования. Далее проводилось исследование значений ЭРП ЛВ и ЛП. Для этого последовательно из каждой ЛВ и из ушка ЛП выполнялась программируемая стимуляция с базовым циклом 500 мс и начальным экстрастимулом 340 мс. Шаг экстрастимула был выбран — 20 мс. Достижением ЭРП считался первый экстрастимул без соответствующего ответа предсердий. Пример измерения ЭРП показан на рисунке 1.

В работе Бокерия Л.А. и др., где оценивались электрофизиологические особенности предсердий при ФП, было показано, что ЭРП, измеренный в дистальном отделе коронарного синуса (ЛП), был значительно короче в группе больных с персистирующей ФП, чем в группе с пароксизмальной ФП ($190,9 \pm 25,5$ и $228,5 \pm 28,2$ мс, соответственно) [13]. Учитывая эти данные, мы предположили, что если ЭРП ЛП и муфт устьев ЛВ будет превышать 240 мс (среднее максимальное значение ЭРП в 2 группах, округленное до целого), то механизмы поддержания ФП (микроиентри) будут отсутствовать.

Учитывая результаты данной работы, мы разделили пациентов на 2 группы в зависимости от среднего значения ЭРП, полученного при измерении в ЛП и в ЛВ. В группу 1 ($n=15$) были включены те, у кого среднее значение ЭРП ЛП и ЛВ были ≥ 240 мс, в группу 2 ($n=20$) — лица, у которых значения ЭРП ЛП и ЛВ были < 240 мс. К примеру: если значения ЭРП ЛП было $= 240$ мс, ЭРП ЛВЛВ $= 180$ мс, ЭРП ЛНЛВ $= 180$ мс, ЭРП ПЛЛВ $= 260$ мс, ЭРП ПНЛВ $= 220$ мс и среднее значение ЭРП в итоге составило 216 мс, то данный пациент относился к группе 2.

Далее выполнялась стандартная радиочастотная антральная изоляция по методике point-by-point согласно CLOSE протоколу с помощью навигационной системы Carto 3 (Biosense Webster, USA). Использовался абляционный электрод Thermocool SmartTouch (Biosense Webster, USA), а также модули Visitag и Ablation Index. Для абляции применяли следующие параметры: температура 45°C , мощность 40 Вт, орошение во время абляции — 30 мл/мин. Параметры модуля Visitag: сила контакта от 3 до 40 г; сила контакта должна быть в нужном диапазоне не $< 30\%$ времени абляции; минимальное время абляции в одной точке 3 сек; максимальное расстоя-

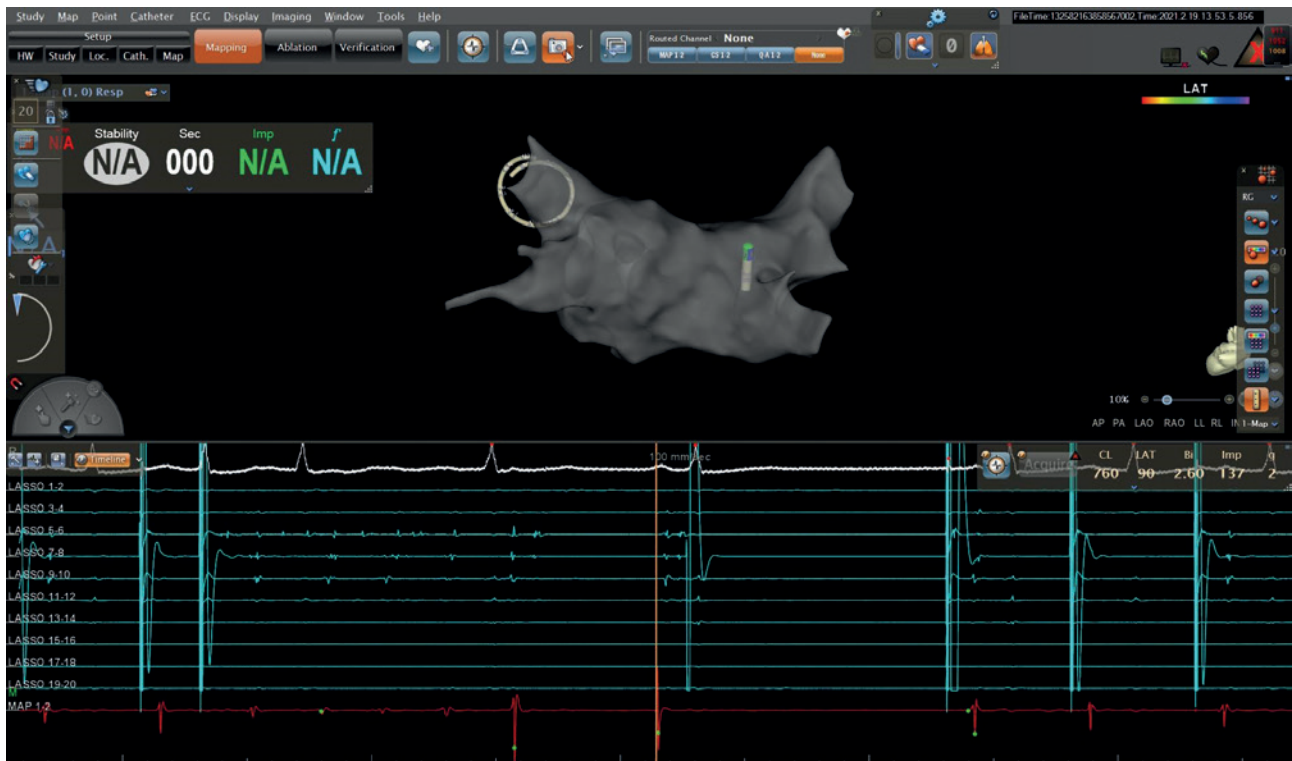


Рис. 1 Анатомическая карта ЛП и ЛВ на системе навигации Carto, катетер Lasso позиционирован в ЛВЛВ, абляционный катетер на передней стенке ЛП. Программируемая стимуляция с полюсов 7-8 Lasso. Индукция неустойчивого пароксизма ФП.

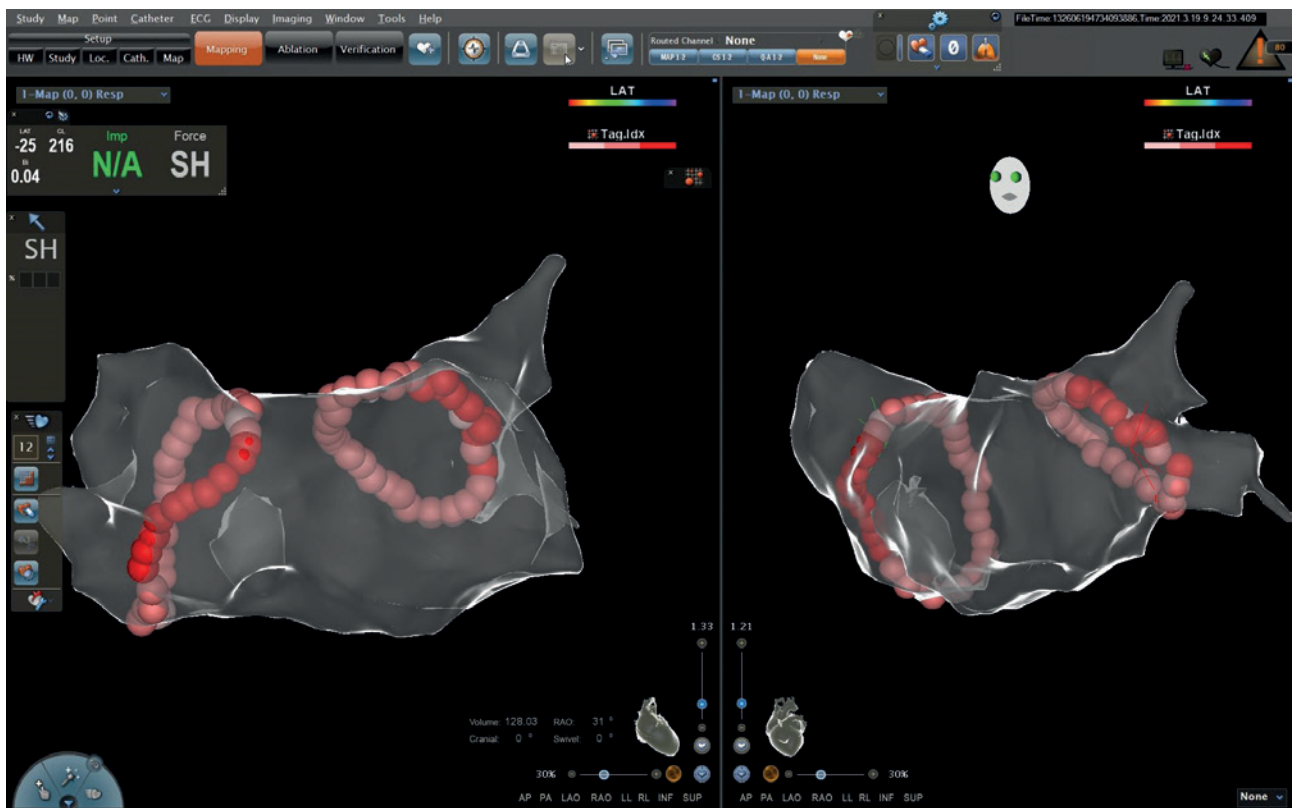


Рис. 2 Анатомическая карта ЛП и ЛВ на системе навигации Carto 3, пример антральной изоляции устьев ЛВ.

ние между точками 3 мм; стабильность положения электрода не <3 сек. Ablation Index на передней и верхней части антрума составлял 450, на задней и нижней 420 [14].

Изоляция устьев ЛВ считалась успешной при наличии блока входа (отсутствие венозных спайков на всех полюсах катетера Lasso, позиционированного в устьях

Таблица 1

Общая характеристика групп

	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=20)	p
Возраст, лет	60,9±3,7	58,6±3,6	0,386
Пол, муж, n (%)	11 (73%)	14 (70%)	0,868
Вес, кг	88,2±6,3	88,4±6,6	0,605
Длительность последнего приступа ФП, мес.	4,2±0,72	4,8±1,3	0,057
ИМ, n (%)	4 (26%)	1 (5%)	0,248
ТИА, n (%)	1 (6%)	1 (5%)	0,916
ГБ, n (%)	12 (80%)	18 (90%)	0,617
СД, n (%)	1 (6%)	0 (0%)	0,739

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Результаты инструментального исследования в группах сравнения

	Группа 1 (≥240 мс)	Группа 2 (<240 мс)	p
Мультиспиральная компьютерная томография ЛП			
Краниокаудальный размер, мм	62,9±3,5	60,5±3,1	0,505
Переднезадний размер, мм	40,4±2,4	41,4±2,4	0,474
Медиолатеральный размер, мм	62,8±4,8	60,5±3,1	0,351
Объем ЛП, мл	129,4±9,4	122,2±9,5	0,576
Эхокардиография			
КДО, мл	106,9±14,2	96,05±10,1	0,549
ФВ ЛЖ, %	48,2±5,2	52,6±3,3	0,377
МЖП, мм	13,1±0,9	12,5±0,8	0,629

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка.

ЛВ) и блока выхода (отсутствие стимуляционного захвата предсердий при стимуляции по ходу линии аблации), а также отсутствия электрической активности миокарда в области абляционных линий. Пример антральной изоляции на системе навигации Carto представлен на рисунке 2.

Оценка результатов (возникновение ранних рецидивов), в зависимости от достигнутых значений ЭРП, проводилась в первые 3 мес. Рецидивы оценивались по данным жалоб и данным Холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ). При возникновении частых симптомных рецидивов выполнялась повторная РЧА не ранее, чем через 3 мес. после операции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В. С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц "Stat2015". Результаты представлены в виде абсолютных значений и процентов, а также в виде средних значений и стандартных отклонений. Изучался характер распределения признаков (критерий Шапиро-Уилка). При оценке статистической достоверности различий (p) для количественных признаков использовалось сравнение средних с помощью параметрических критериев: двухвыборочный t-критерий при нормальном распределении и U-критерий Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование, в зависимости от значений ЭРП, полученных во время

операции, были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины) средний возраст составил 60,9±3,7 лет, во 2 группу 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин) средний возраст 58,6±3,6 лет. Общая характеристика пациентов, данные эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии приведены в таблицах 1 и 2. Статистически значимых различий по базовым характеристикам пациентов между группами не было.

В задачи исследования определение эффективности определенного ААП не входило, поэтому исходное назначение ААТ было на усмотрение лечащего врача согласно рекомендациям [12]. Преимущественно назначался соталол (60% в 1 группе; 45% во 2 группе) и амиодарон (27% в 1 группе и 45% в 2 группе), реже пропafenон.

В ходе операции острая ИЛВ была достигнута у всех пациентов. У всех пациентов, включенных в исследование, были определены значения ЭРП. При этом у 4 пациентов во время проведения программируемой стимуляции индуцировался пароксизм ФП. В 2 случаях он купировался при достижении изоляции ЛВ, в 2 случаях синусовый ритм был восстановлен кардиоверсией в конце операции. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не наблюдалось. Среднее время операции в группе 1 составило 111±11,2 мин, время рентгеноскопии 3,9±0,4 мин; в группе 2 — 101±10,4 и 4,0±0,46 мин, соответственно ($p_{12}=0,271$; $p_{12}=0,286$).

Таблица 3

Значения ЭРП ЛВ и ЛП и среднее значения ЭРП в группах сравнения

Показатель, мс	Группа 1 (≥ 240 мс)	Группа 2 (< 240 мс)	p
ЭРП ПВЛВ	254,6 $\pm$ 11,3	212,2 $\pm$ 14	0,001
ЭРП ПНЛВ	260 $\pm$ 9,05	218,8 $\pm$ 11,1	0,001
ЭРП ЛВЛВ	252 $\pm$ 12,1	205 $\pm$ 10,5	0,001
ЭРП ЛНЛВ	257,3 $\pm$ 8,15	186,6 $\pm$ 22,05	0,001
ЭРП ЛП (ушко ЛП)	252 $\pm$ 8,9	230 $\pm$ 12,1	0,001
Среднее значение	255 $\pm$ 3,8	211 $\pm$ 7,8	0,001

Примечание: ЛВЛВ — левая верхняя ЛВ, ЛНЛВ — левая нижняя ЛВ, ЛП — левое предсердие, ПВЛВ — правая верхняя ЛВ, ПНЛВ — правая нижняя ЛВ, ЭРП — эффективный рефрактерный период.

Полученные в ходе исследования данные ЭРП ЛВ и ЛП представлены в таблице 3.

В ходе наблюдения за пациентами в группе 1, где ЭРП ЛВ и ЛП составил ≥ 240 мс, в первые 3 мес. рецидивов не наблюдалось. В группе 2 наблюдались 7 ранних рецидивов ФП. У одного пациента потребовалась повторная абляция в связи с частыми симптомами пароксизмами ФП. При повторной абляции наблюдалась реконнекция по левым ЛВ. У одного пациента устойчивый пароксизм ФП на фоне гипертиреоза. У остальных пациентов отмечалось самостоятельное восстановление синусового ритма. При корреляционном анализе данных была выявлена статистически значимая обратно пропорциональная зависимость ($-0,349$; $p=0,03$) между значениями ЭРП и количеством рецидивов в группах. При этом анализ основных показателей пациентов (демографические, клинические и электрофизиологические) с рецидивами ФП значимых отличий по сравнению с другими пациентами внутри группы не выявил.

Обсуждение

Согласно теории множественных волн микроориентри, ФП возникает вследствие короткой длины волны возбуждения круга ориентри, чему способствует уменьшение эффективного рефрактерного периода и/или замедление проведения импульса. Благодаря короткой длине волны возбуждения может образовываться большое количество волн микроориентри, что приводит к поддержанию ФП [15]. Триггерная активность чаще всего выявляется в "муфтах" ЛВ [16]. Устранение этой активности в ЛВ может эффективно купировать ФП. Таким образом, можно предположить, что увеличение ЭРП ЛП и "муфт" ЛВ будет снижать риск развития пароксизма ФП.

Кратковременное применение ААТ после катетерной абляции по поводу ФП направлено на уменьшение развития ранних послеоперационных предсердных тахикардий. В теории, за счет снижения количества ранних предсердных тахикардий прием ААТ может способствовать обратному электрическому ремоделированию ЛП и должен улучшать долгосрочный прогноз. Однако, как показали

исследования, в отдаленном периоде кратковременное применение ААТ не влияет на отдаленные результаты [11, 17–19]. При этом, в данных исследованиях было показано, что в каждой группе пациентов, находящихся на различных ААП, случались эпизоды раннего рецидива. В связи с этим стало очевидным, что нет оптимального препарата, который бы обладал 100%-ной эффективностью в качестве профилактики РРФП у разных людей.

Определив значения ЭРП ЛВ и ЛП, можно прогнозировать риск раннего рецидива ФП и оценить эффективность ААП у конкретного пациента, а в случае дальнейшей коррекции ААТ можно повысить эффективность профилактики ранних рецидивов ФП.

В настоящей работе не было получено рецидивов в 1 группе. Возможно, это связано с тем, что в этой группе ААП действительно уменьшали число или продолжительность рецидива аритмии. Возможно, что в данной группе увеличилась частота бессимптомных рецидивов ФП за счет снижения частоты сердечных сокращений во время пароксизма. К сожалению, у нас не было возможности имплантировать петлевые регистраторы типа "Reweal" для непрерывного мониторинга ЭКГ, что является основным ограничением исследования. Не было пациентов с электрокардиостимуляторами, где тоже можно было бы отследить количество рецидивов ФП. Вторым ограничением нашего исследования является небольшая выборка пациентов, что также могло повлиять на малое число ранних рецидивов ФП в первой группе. Несмотря на это, на контрольных follow up по данным жалоб и суточного мониторинга ЭКГ пароксизмов ФП зарегистрировано не было. Эти данные, а также наличие обратно пропорциональной зависимости между значениями ЭРП и количеством рецидивов ФП позволяет предположить, что значения ЭРП < 240 мс можно рассматривать как маркер риска развития РРФП.

Заключение

Первые результаты проведенного исследования демонстрируют наличие обратно пропорциональной зависимости между величиной среднего ЭРП ЛВ и ЛП и развитием раннего рецидива ФП, что позво-

ляет рассматривать значение ЭРП ЛВ и ЛП <240 мс в качестве вероятного предиктора риска раннего рецидива ФП. Однако этот факт требует продолжения исследования с увеличением выборки и проведением соответствующего статистического анализа по предикторной ценности обсуждаемых показателей.

Согласно результатам настоящей работы также формируется представление о том, что у пациентов с коротким ЭРП ЛП и ЛВ необходимо назначать ААТ уже в раннем послеоперационном периоде,

при этом рекомендуется производить смену препарата. Если на фоне приема соталолола значения ЭРП низкие, то следует заменить его на кордарон. Если на фоне приема кордарона величина ЭРП низкая, то произвести смену терапии на комбинацию препаратов (соталол + аллапинин).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 Esc Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.2.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
- Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation. 2000;102(21):2619-28. doi:10.1161/01.cir.102.21.2619.
- Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(4):333-40. doi:10.1001/jama.2009.2029.
- Julio J, Chierchia G-B, Chierchia C, et al. Regular atrial tachycardias following vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a comparison between the cryoballoon and radiofrequency techniques. J Interv Card Electrophysiol. 2015;42(2):161-9. doi:10.1007/s10840-014-9961.
- Kotanova ES, Rzaev FG, Sichinava NV, et al. Long-term results of isolated electric isolation of pulmonary veins ostia by radiofrequency ablation in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation. Annals of Arrhythmology. 2009;6:78-86. (In Russ.) Котанова Е.С., Рзаев Ф.Г., Сичинава Н.В. и др. Отдаленные результаты изолированной электрической изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной абляции у больных с пароксизмальной и персистентной формой фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2009;6:78-86.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. Europace. 2018;20(1):157-208. doi:10.1093/europace/eux275.
- Andrade JG, Khairy P, Verma A, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2012;35(1):106-16. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03256.x.
- Alipour P, Azizi Z, Pirbaglou M, et al. Defining Blanking Period Post-Pulmonary Vein Antrum Isolation. JACC. Clin Electrophysiol. 2017;3(6):568-76. doi:10.1016/j.jacep.2017.01.006.
- O'Donnell D, Furniss SS, Dunuwille A, et al. Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2003;91(1):83-5. doi:10.1016/s0002-9149(02)03005-9.
- Kaitani K, Inoue K, Kobori A, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial. Eur Heart J. 2016;37(7):610-18. doi:10.1093/eurheartj/ehv501.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4701. (In Russ.) Hindricks G, Potpara T, Dagres N и др. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
- Bokeriya LA, Bazaev VA, Filatov AG, et al. Electrophysiological study in atrial fibrillation. Annals of Arrhythmology. 2006;6:48-58. (In Russ.) Бокерия Л.А., Базаев В.А., Филатов А.Г. и др. Электрофизиологическое исследование при фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2006;6:48-58.
- Taghji P, El Haddad M, Philips T, et al. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4(1):99-108. doi:10.1016/j.jacep.2017.06.023.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovascular research. 2002;54(2):230-46. doi:10.1016/s0008-6363(02)00258-4.
- Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. Am J Cardiol. 1972;30:844-54. doi:10.1016/0002-9149(72)90009-4.
- Roux JF, Zado E, Callans DJ, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). Circulation. 2009;120(12):1036-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839639.
- Darkner S, Chen Xu, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). Eur Heart J. 2014;35(47):3356-64. doi:10.1093/eurheartj/ehu354.
- Tarasov AV, Davtyan KV, Martsevich SYu. Comparison of effectiveness of antiarrhythmic therapies in postoperative period of pulmonary vein ostia catheter isolation for prevention of early recurrences of atrial tachyarrhythmias in the PROOF study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(1):18-24. (In Russ.) Тарасов А.В., Давтян К.В., Марцевич С.Ю. Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий в рамках исследования ПРУФ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):18-24. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-18-24.

Может ли код диагноза при направлении на дуплексное сканирование "прогнозировать" выявление стенозирующего каротидного атеросклероза?

Гайсёнок О. В.¹, Самородская И. В.², Драпкина О. М.²

¹ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" Управления делами Президента РФ. Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценка вероятности выявления стенозирующего каротидного атеросклероза (КАС) на основании кода диагноза по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), используемого при направлении пациентов на дуплексное сканирование сонных артерий (ДССА).

Материал и методы. Для проведения данного исследования использована база данных регистра Дуплекс-2013, в который последовательно включены 2548 пациентов. При направлении на ДССА у всех пациентов был указан код диагноза по МКБ-10 как основная причина обращения за медицинской помощью. В исследовании оценивали наличие и степень стенозирующего КАС, вероятность наличия КАС с учетом возраста, пола, направительного диагноза по МКБ-10.

Результаты. По результатам однофакторного анализа с выявлением КАС по двум критериям (стеноз ≥ 20 и $\geq 50\%$) были связаны следующие направительные диагнозы по МКБ-10: генерализованный/периферический атеросклероз (ГПА) — отношение шансов (ОШ) 6,54; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,71-18,89 ($p < 0,001$) и ОШ 11,91; 95% ДИ: 6,17-22,75 ($p < 0,001$), постинфарктный кардиосклероз — ОШ 5,63; 95% ДИ: 2,62-13,6 ($p < 0,001$) и ОШ 3,08; 95% ДИ: 1,39-6,28 ($p = 0,004$), ишемическая болезнь сердца — ОШ 3,26; 95% ДИ: 2,08-5,27 ($p < 0,001$) и ОШ 2,29; 95% ДИ: 1,25-3,96 ($p = 0,006$) и артериальная гипертензия — ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,87-2,58 ($p < 0,0001$) и ОШ 1,45; 95% ДИ: 1,07-1,97 ($p = 0,02$). С учетом возраста и пола вероятность выявления КАС ($\geq 20\%$) связана с АГ — ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,19-1,71 ($p < 0,001$), постинфарктный кардиосклероз — ОШ 2,89; 95% ДИ: 1,20-6,94 ($p = 0,01$) и ГПА — ОШ 4,52; 95% ДИ: 1,65-12,35 ($p = 0,003$); КАС $\geq 50\%$ — острый инфаркт миокарда — ОШ

8,45; 95% ДИ: 1,32-53,97 ($p = 0,02$) и ГПА — ОШ 9,82; 95% ДИ: 4,81-20,04 ($p < 0,001$).

Заключение. Определенные группы направительных диагнозов (кодов МКБ-10) сопряжены с более высокой вероятностью выявления КАС. Полученные данные нуждаются в уточнении с целью оптимизации маршрутизации и направлении на проведение ДССА.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, дуплексное сканирование, регистр, направительный диагноз, код МКБ-10, отношение шансов, прогнозирование.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем исследователям/участникам регистра Дуплекс.

Поступила 24/09-2022

Рецензия получена 09/11-2022

Принята к публикации 18/02-2023



Для цитирования: Гайсёнок О. В., Самородская И. В., Драпкина О. М. Может ли код диагноза при направлении на дуплексное сканирование "прогнозировать" выявление стенозирующего каротидного атеросклероза? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3432. doi:10.15829/1728-8800-2023-3432. EDN QNCFJSJ

Can a referral diagnosis code for duplex ultrasound "predict" carotid artery stenosis?

Gaisенок O. V.¹, Samorodskaya I. V.², Drapkina O. M.²

¹United Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the detection rate of carotid artery stenosis (CAS) based on the diagnosis code according to the International Classification of Diseases of 10th revision (ICD-10), used in appointment card for carotid duplex ultrasound.

Material and methods. To conduct this study, the Duplex-2013 registry database was used, which sequentially included 2548 patients. When referring to carotid duplex ultrasound, all patients indicated the ICD-10 diagnosis code as the main reason for seeking medical help. The study assessed the presence and severity of CAS, the probability

of CAS, taking into account age, sex, and referral diagnosis according to ICD-10.

Results. According to the results of a univariate analysis, the following referral diagnoses were associated with the identification of CAS by two criteria (stenosis ≥ 20 and $\geq 50\%$): generalized/peripheral atherosclerosis (GPA) — odds ratio (OR), 6.54; 95% confidence interval (CI): 2.71-18.89 ($p < 0,001$) and OR, 11.91; 95% CI: 6.17-22.75 ($p < 0,001$), postinfarction cardiosclerosis — OR, 5.63; 95% CI: 2.62-13.6 ($p < 0,001$) and OR, 3.08; 95% CI: 1.39-6.28 ($p = 0,004$), CAS — OR, 3.26; 95% CI:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ovg.07@bk.ru

[Гайсёнок О. В. — к.м.н., зав. терапевтическим отделением с кардиоревматологическими койками, главный специалист терапевтической службы, ORCID: 0000-0002-2379-0450, Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

2,08-5,27 ($p<0,001$) and OR, 2,29; 95% CI: 1,25-3,96 ($p=0,006$) and hypertension, OR, 2,2; 95% CI: 1,87-2,58 ($p<0,0001$) and OR, 1,45; 95% CI: 1,07-1,97 ($p=0,02$). Taking into account age and sex, the probability of CAS detection ($>20\%$) is associated with HTN — OR, 1,43; 95% CI: 1,19-1,71 ($p<0,001$), postinfarction cardiosclerosis — OR, 2,89; 95% CI: 1,20-6,94 ($p=0,01$) and GPA — OR, 4,52; 95% CI: 1,65-12,35 ($p=0,003$); CAS $>50\%$ — acute myocardial infarction — OR, 8,45; 95% CI: 1,32-53,97 ($p=0,02$) and GPA — OR, 9,82; 95% CI: 4,81-20,04 ($p<0,001$).

Conclusion. Certain groups of referral diagnoses (ICD-10 codes) are associated with a higher probability of CAS. The obtained data needs to be refined in order to optimize routing and referral for carotid duplex ultrasound.

Keywords: carotid atherosclerosis, duplex scanning, registry, referral diagnosis, ICD-10 code, odds ratio, prediction.

Acknowledgments. The authors are grateful to all researchers/participants of the Duplex Registry.

Relationships and Activities: none.

Gaisenk O. V.* ORCID: 0000-0002-2379-0450, Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
ovg.07@bk.ru

Received: 24/09-2022

Revision Received: 09/11-2022

Accepted: 18/02-2023

For citation: Gaisenk O. V., Samorodskaya I. V., Drapkina O. M. Can a referral diagnosis code for duplex ultrasound "predict" carotid artery stenosis? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3432. doi:10.15829/1728-8800-2023-3432. EDN QNCFJSJ

АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, ГПА — генерализованный и/или периферический атеросклероз, ГХС — гиперхолестеринемия, ДВНС — дисфункция вегетативной нервной системы, ДИ — доверительный интервал, ДССА — дуплексное сканирование сонных артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАС — каротидный атеросклероз, МИ — мозговой инсульт, МКБ — Международная классификация болезней, НСТ — нейросенсорная тугоухость, ОИМ — острый ИМ, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СА — сонная артерия, СД — сахарный диабет, СДО — скрининговое диспансерное обследование, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХИБС — хроническая ИБС, ЦББ — цереброваскулярные болезни.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Прогнозирование выявления каротидного атеросклероза (КАС) на этапе направления на проведение дуплексного сканирования сонных артерий может улучшить адресность и результативность применения методики.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведенный анализ позволил выявить направительные диагнозы, ассоциированные с высокой вероятностью выявления КАС. В основном эти ассоциации были связаны с наличием сердечно-сосудистого заболевания в острой и хронической форме. Диагнозы, относящиеся к другим нозологическим группам, показали свою недостоверную (сахарный диабет, фибрилляция предсердий, синкопе) или отрицательную (нейросенсорная тугоухость, дисфункция вегетативной нервной системы, скрининговое обследование) взаимосвязь с наличием КАС.

Key messages

What is already known about the subject?

- Predicting the detection of carotid artery stenosis (CAS) at the time of referral for carotid duplex scanning can improve the targeting and effectiveness of the technique.

What might this study add?

- The analysis made it possible to identify referral diagnoses associated with a high probability of CAS detection. Basically, these associations were associated with acute and chronic cardiovascular disease. Diagnoses related to other nosological groups showed their unreliable (diabetes, atrial fibrillation, syncope) or negative (sensorineural hearing loss, autonomic nervous system dysfunction, screening examination) relationship with CAS.

Введение

Ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) является надежным диагностическим инструментом для оценки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [1].

Наличие атеросклеротической бляшки (АБ) и/или стеноза СА связано с повышенным риском развития транзиторной ишемической атаки и инсульта, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти в целом. Даже наличие гемодинамически незначимых стенозов ($<50\%$) может увеличивать риск возникновения острых неврологических событий из-за

повреждения/изъятия покрышки АБ [2-4]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021г указано, что использование такого показателя, как толщина интима-медиа, для улучшения оценки риска не рекомендуется, в отличие от выявления АБ/стеноза СА при проведении дуплексного сканирования СА (ДССА) [5].

Следует отметить, что в настоящее время процессы организации медицинской помощи, анализа причин заболеваемости и смертности в отличие от клинических алгоритмов основаны не столько на оценке рисков или прогнозов, сколько на международной классификации болезней (МКБ) и про-

блем, связанных со здоровьем [6, 7]. В отличие от клинических исследований и регистров в административных базах данных информация накапливается и анализируется с использованием МКБ, клинических модификаций МКБ и клинико-статистических групп [8, 9]. В последние годы развитие информационных технологий и появление специалистов, работающих в трансдисциплинарных областях, позволяют организовывать новые типы данных и исследований, необходимых для решения клинических вопросов [10]. Исходя из этого возникает вопрос: необходимо ли указывать диагноз при направлении на исследование или это простая формальность ("атавизм"), и врачу, проводящему обследование, эта информация не нужна? Насколько значима эта информация для врача, направляющего пациента на исследование? Имеется ли взаимосвязь между формализованным диагнозом в виде кода МКБ и наличием той или иной патологии, выявляемой при таком диагностическом исследовании, как ДССА. Понимание ответов на эти вопросы может послужить основой для оптимизации рабочего процесса в целом и улучшения качества оказания медицинской помощи в рамках конкретного лечебного учреждения. Для врача, направляющего пациента на исследование, важно понимать, что диагноз пациента является в определенной мере обоснованием для направления на исследование. Понимание врачом необоснованности направления на исследование позволит увеличить вероятность проведения исследования именно тому пациенту, которому данное исследование действительно (наиболее) показано. Это позволит сократить очередь ожидания исследования и уменьшить степень износа оборудования. Исходя из изложенного была сформулирована цель настоящего исследования.

Цель исследования — оценка вероятности выявления стенозирующего каротидного атеросклероза (КАС) на основании кода диагноза по МКБ-10, используемого при направлении пациентов на ДССА.

Материал и методы

Для проведения данного исследования использована база данных регистра Дуплекс-2013. В данный регистр были последовательно включены результаты обследования пациентов, которым было выполнено ДССА в ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" Управления делами Президента РФ в период с 1 января по 31 декабря 2013г. Подробная методология создания данного регистра отражена в предыдущих публикациях [11, 12].

Критерии исключения отсутствовали: все пациенты, которым в 2013г было выполнено ДССА, были зарегистрированы в рамках данного регистра. Если в течение года пациенту проводилось несколько ДССА, то последующие исследования исключались из анализа. Таким образом, в окончательную базу данных вошли результаты ис-

следований 2548 первичных пациентов. Результаты ДССА оценивались в соответствии с критериями, предложенными экспертами Европейского общества кардиологов, актуальными на момент формирования регистра [13].

ДССА проводили два специалиста с большим опытом работы, используя единый унифицированный протокол, что позволило минимизировать уровень межоператорской изменчивости. Исследование выполнялось на аппаратах Vivid 7 (GE) по стандартной методике с применением мультисекторных линейных датчиков L9, L12 (9-12 МГц). Исследовали общие СА, их бифуркации, внутренние и наружные СА, подключичные артерии. Процент стеноза определяли в зоне максимального сужения просвета артерии в % по диаметру и площади просвета сосуда в соответствии с методическими рекомендациями [14, 15]. Минимальным значением стеноза, связанного с АБ, которое можно корректно выразить в процентах в соответствии с данными рекомендациями, было значение 20%. В зависимости от степени выявленного каротидного атеросклероза все пациенты регистра разделены следующим образом: 0 — не выявлено АБ в СА при проведении ДССА; 1 — выявлена АБ, стенозирующая просвет от 20 до 49%; 2 — выявлена АБ, стенозирующая просвет на $\geq 50\%$.

Базовые характеристики пациентов, зарегистрированные в электронной базе данных, включали возраст на момент включения в регистр, пол, результаты лабораторных исследований. В регистре помимо клинических данных пациента регистрировались основной (направительный на ДССА) диагноз и его код по МКБ-10. В рамках данного пилотного исследования группировка диагнозов осуществлялась с точки зрения клинической логики с разделением острых и хронических состояний.

Все пациенты изначально подписывали информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных. Дополнительного письменного согласия, учитывая ретроспективный характер данного исследования, не требовалось. Все данные пациентов были анонимизированы и деидентифицированы перед проведением окончательного анализа.

Статистический анализ. Для статистического анализа и обработки данных использован программный пакет Statistica 10 (Statsoft). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения; категориальные — в виде абсолютного числа и процентов. Сравнение по категориальным признакам проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) были рассчитаны для оценки вероятной взаимосвязи направительного диагноза с выявлением КАС для 2 групп: 1) стеноз просвета СА $\geq 20\%$; 2) стеноз просвета СА $\geq 50\%$. Множественный логистический регрессионный анализ применен для оценки связи направительного диагноза (как дополнительного фактора к возрасту и полу) с вероятностью выявления стеноза СА (КАС по двум вышеописанным критериям). При построении логистических регрессионных моделей использовался Квази-Ньютоновский метод оценивания. На основании полученных данных проведен ROC-анализ с учетом пола, возраста и направительного диагноза из групп с высокой и низкой вероятностью выявления КАС (отдельно для двух критериев КАС ≥ 20 и $\geq 50\%$). За критерии определения группы диагнозов высокой вероятностью

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов по группам в зависимости от причины направления на проведение ДССА (основного диагноза)

Группа	Коды МКБ-10	Количество пациентов (n)	Мужской пол (%)	Возраст (M±SD), лет	КАС (АБ ≥20%)	КАС (АБ ≥50%)
АГ	I10, I11.0, I11.9	1163	53,7	61,3±10,2	62,7	8,3
СДО	Z01.8, Z03.5, Z04.8, Z13.6, Z13.8	622	47,3	51,9±11,2	30,7	1,7
ЦВБ	I67.2, I67.8, I67.9	195	32,8	64,8±7,1	58,9	10,2
ТИА	G45	7	57,1	58,7±12,6	42,9	0
МИ	I61.1, I63.4, I63.5, I64	7	57,1	62,4±14,4	85,7	14,3
ИБС	I25.8, I25.1, I20.8	106	75,4	67,9±9,5	77,3	14,1
Перенесенный ИМ	I25.2	49	85,7	65,9±11,3	85,7	18,4
ОИМ	I21.0, I21.1, I21.2, I21.4	6	57,2	65,8±13,5	83,3	33,3
ГПА	I70, I70.0, I70.2, I70.8, I70.9	40	80,0	63,28±9,9	87,5	45,0
ГХС	E78, E78.0	144	52,8	52,1±8,2	46,5	1,4
СД 2 типа	E11, E11.6, E11.8, E11.9	27	59,2	57,1±10,9	55,5	3,7
ФП	I48, I48.0, I48.1, I48.2	26	69,2	57,1±10,9	57,6	0
Синкопе	R55	6	50,0	46,3±13,9	33,3	16,6
ДВНС	G90.8	122	32,8	41,6±10,6	14,7	0
НСТ	H90.4, H90.5, H90.6, H90.8	13	46,2	48,5±13,9	15,4	15,4
Другие заболевания	E66, I08, I78, G25, G37.8, G43, Q87.4	15	18,7	46,7±15,2	25,0	0
Вся группа	все	2548	51,1	57,9±12,3	52,2	7,0

Примечание: АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, ГПА — генерализованный и/или периферический атеросклероз, ГХС — гиперхолестеринемия, ДВНС — дисфункция вегетативной нервной системы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАС — каротидный атеросклероз, МИ — мозговой инсульт, МКБ — Международная классификация болезней, НСТ — нейросенсорная тугоухость, ОИМ — острый ИМ, СД — сахарный диабет, СДО — скрининговое диспансерное обследование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ЦВБ — цереброваскулярные болезни.

Таблица 2

ОШ выявления КАС в зависимости причины направления на ДССА (основного диагноза)

Градация КАС	КАС (АБ ≥20%)			КАС (АБ ≥50%)		
Диагностические группы	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p
АГ	2,2 (1,87;2,58)	95,8	<0,001	1,45 (1,07;1,97)	5,4	0,02
СДО	0,3 (0,25;0,37)	152,8	<0,001	0,18 (0,11;0,34)	33,7	<0,001
ЦВБ	1,34 (1,1;1,81)	3,8	0,025	1,58 (0,94;2,53)	2,87	0,07
ТИА	0,68 (0,12;3,32)	0,1	0,64	1,8 (0,08;12,3)	0,36	0,54
МИ	5,5 (0,7;45,7)	3,14	0,04	2,2 (0,09;15,1)	0,0001	0,48
ИБС	3,26 (2,08;5,27)	26,94	<0,001	2,29 (1,25;3,96)	7,51	0,006
Перенесенный ИМ	5,63 (2,62;13,6)	21,1	<0,001	3,08 (1,39;6,28)	8,16	0,004
ОИМ	4,5 (0,63;109,2)	1,25	0,26	5,34 (1,03;27,75)	2,23	0,1
ГХС	0,78 (0,55;1,11)	2,0	0,08	0,8 (0,56;1,11)	1,5	0,8
ГПА	6,54 (2,71;18,89)	18,84	<0,001	11,91 (6,17;22,75)	84,0	<0,001
СД 2 типа	1,13 (0,52;2,49)	0,1	0,37	0,5 (0,02;2,71)	0,09	0,5
ФП	1,25 (0,56;2,81)	0,31	0,29	0,5 (0,02;2,7)	0,46	0,5
Синкопе	0,45 (0,05;2,57)	0,27	0,4	2,65 (0,11;19,31)	0,01	0,4
ДВНС	0,14 (0,08;0,24)	72,12	<0,001	0,006 (0,0003;0,03)	137,1	<0,001
НСТ	0,16 (0,02;0,66)	5,7	0,01	0,16 (0,02;0,66)	5,7	0,01

Примечание: АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, ГПА — генерализованный и/или периферический атеросклероз, ГХС — гиперхолестеринемия, ДВНС — дисфункция вегетативной нервной системы, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАС — каротидный атеросклероз, МИ — мозговой инсульт, МКБ — Международная классификация болезней, НСТ — нейросенсорная тугоухость, ОИМ — острый ИМ, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СДО — скрининговое диспансерное обследование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ЦВБ — цереброваскулярные болезни.

сти выявления КАС были приняты следующие: 1) частота выявления КАС по критерию КАС ≥20% в конкретной нозологической группе >75%; 2) увеличение ОШ выявления КАС по критерию КАС ≥20% по данному направи-

тельному клиническому диагнозу более чем в 3 раза по результатам однофакторного анализа.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 3

Сравнительный анализ значимости параметров логистических регрессионных моделей КАС по критерию АБ $\geq 20\%$ ("возраст + пол" vs "возраст + пол + диагноз")

Модель 20	Параметры	Оценка	ОШ	95% ДИ	Статистика Вальда	p
"возраст + пол"	Возраст	0,09	1,10	(1,09;1,11)	418,01	<0,001
	Мужской пол	0,38	2,16	(1,81;2,59)	71,40	<0,001
"возраст + пол + диагноз (АГ)"	Возраст	0,091	1,09	(1,08;1,10)	374,51	<0,001
	Мужской пол	0,37	2,12	(1,77;2,54)	67,12	<0,001
	Диагноз (АГ)	0,17	1,43	(1,19;1,71)	15,15	<0,001
"возраст + пол + диагноз (ХИБС)"	Возраст	0,09	1,09	(1,08;1,10)	405,53	<0,001
	Мужской пол	0,38	2,14	(1,79;2,54)	69,18	<0,001
	Диагноз (ХИБС)	0,09	1,21	(0,73;2,00)	0,58	0,44
"возраст + пол + диагноз (ПИКС)"	Возраст	0,09	1,09	(1,08;1,10)	411,07	<0,001
	Мужской пол	0,37	2,12	(1,77;2,53)	67,03	<0,001
	Диагноз (ПИКС)	0,53	2,89	(1,20;6,94)	5,62	0,01
"возраст + пол + диагноз (ОИМ)"	Возраст	0,09	1,10	(1,09;1,11)	418,06	<0,001
	Мужской пол	0,38	2,16	(1,80;2,58)	71,21	<0,001
	Диагноз (ОИМ)	0,56	3,10	(0,52;18,38)	1,55	0,21
"возраст + пол + диагноз (ЦВБ)"	Возраст	0,09	1,10	(1,09;1,11)	415,26	<0,001
	Мужской пол	0,38	2,15	(1,79;2,57)	69,41	<0,001
	Диагноз (ЦВБ)	-0,06	0,87	(0,62;1,23)	0,58	0,44
"возраст + пол + диагноз (МИ)"	Возраст	0,09	1,10	(1,09;1,11)	417,49	<0,001
	Мужской пол	0,38	2,16	(1,81;2,59)	71,33	<0,001
	Диагноз (МИ)	0,86	5,64	(0,60;52,74)	2,30	0,12
"возраст + пол + диагноз (ГПА)"	Возраст	0,09	1,10	(1,09;1,11)	413,20	<0,001
	Мужской пол	0,37	2,12	(1,77;2,54)	67,62	<0,001
	Диагноз (ГПА)	0,75	4,52	(1,65;12,35)	8,64	0,003
"возраст + пол + диагноз (СД)"	Возраст	0,09	1,10	(1,09;1,11)	418,09	<0,001
	Мужской пол	0,38	2,16	(1,81;2,54)	71,26	<0,001
	Диагноз (СД)	0,07	1,16	(0,49;2,76)	0,12	0,71
"возраст + пол + диагноз (ФП)"	Возраст	0,09	1,10	(1,09;1,11)	418,25	<0,001
	Мужской пол	0,38	2,17	(1,81;2,60)	71,82	<0,001
	Диагноз (ФП)	-0,19	0,67	0,28	0,81	0,36

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГПА — генерализованный и/или периферический атеросклероз, ДИ — доверительный интервал, МИ — мозговой инсульт, ОИМ — острый ИМ, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХИБС — хроническая ИБС, ЦВБ — цереброваскулярные болезни.

Результаты

Базовые характеристики пациентов, включенных в исследование с учетом кода диагноза по МКБ-10 при направлении на проведение ДССА, представлены в таблице 1.

Наибольшее количество пациентов оказалось в группах артериальной гипертензии (АГ) (45,6%, n=1163), скринингового диспансерного обследования (СДО) (24,41%, n=622) и цереброваскулярных болезней (ЦВБ) (7,65%, n=195). Как видно из таблицы 1, в группах есть различия по полу, возрасту и частоте выявления КАС. КАС со стенозом $\geq 20\%$ был выявлен почти у половины обследованных, в то время как $\geq 50\%$ только у 7% от всех обследованных. Наиболее часто КАС со стенозом $\geq 20\%$ выявлялся у пациентов с генерализованным и/или периферическим атеросклерозом (ГПА), острым инфарктом миокарда (ИМ) (ОИМ), пост-

инфарктным кардиосклерозом (ПИКС), ишемической болезнью сердца (ИБС), мозговым инсультом (МИ). В этих же группах чаще был зарегистрирован КАС со стенозом $\geq 50\%$; среди них также было отмечено преобладание пациентов мужского пола. Кроме того, средний возраст пациентов в этих 5 группах был выше, чем в группах с другим направительным диагнозом.

В таблице 2 представлены результаты оценки вероятности выявления КАС в различных группах пациентов. Вероятность выявления КАС по результатам однофакторного анализа была выше при следующих направительных диагнозах (результаты представлены как ОШ выявления КАС по критериям АБ $>20\%$ и АБ $>50\%$): ГПА (ОШ 6,54 и 11,91), ПИКС (ОШ 5,63 и 3,08), ИБС (ОШ 3,26 и 2,29) и АГ (ОШ 2,2 и 1,45). Диагнозами, при которых статистически значимо повышался шанс выявля-

Таблица 4

Сравнительный анализ значимости параметров логистических регрессионных моделей КАС по критерию АБ $\geq 50\%$ ("возраст + пол" vs "возраст + пол + диагноз")

Модель 50	Параметры	Оценка	ОШ	95% ДИ	Статистика Вальда	p
"возраст + пол"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	147,00	<0,001
	Мужской пол	0,34	1,98	(1,42;2,76)	16,50	<0,001
"возраст + пол + диагноз (АГ)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	145,68	<0,001
	Мужской пол	0,34	1,99	(1,43;2,78)	16,71	<0,001
	Диагноз (АГ)	0,04	1,10	(0,79;1,51)	0,33	0,56
"возраст + пол + диагноз (ХИБС)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	143,64	<0,001
	Мужской пол	0,34	1,99	(1,42;2,78)	16,46	<0,001
	Диагноз (ХИБС)	-0,03	0,93	(0,50;1,71)	0,05	0,82
"возраст + пол + диагноз (ПИКС)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	143,75	<0,001
	Мужской пол	0,33	1,95	(1,39;2,72)	15,45	<0,001
	Диагноз (ПИКС)	0,17	1,41	(0,63;3,13)	0,72	0,39
"возраст + пол + диагноз (ОИМ)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	147,62	<0,001
	Мужской пол	0,34	1,98	(1,42;2,76)	16,53	<0,001
	Диагноз (ОИМ)	1,06	8,45	(1,32;53,97)	5,09	0,02
"возраст + пол + диагноз (ЦВБ)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	143,51	<0,001
	Мужской пол	0,34	1,97	(1,41;2,75)	16,19	<0,001
	Диагноз (ЦВБ)	-0,02	0,94	(0,55;1,60)	0,04	0,83
"возраст + пол + диагноз (МИ)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	146,64	<0,001
	Мужской пол	0,34	1,98	(1,42;2,75)	16,47	<0,001
	Диагноз (МИ)	0,14	1,32	(0,12;14,01)	0,0549	0,81
"возраст + пол + диагноз (ГПА)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	142,08	<0,001
	Мужской пол	0,29	1,80	(1,28;2,52)	11,79	<0,001
	Диагноз (ГПА)	1,14	9,82	(4,81;20,04)	39,44	<0,001
"возраст + пол + диагноз (СД)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	146,68	<0,001
	Мужской пол	0,34	1,98	(1,42;2,76)	16,54	<0,001
	Диагноз (СД)	-0,26	0,59	(0,07;4,52)	0,25	0,61
"возраст + пол + диагноз (ФП)"	Возраст	0,09	1,10	(1,08;1,12)	148,19	<0,001
	Мужской пол	0,35	2,02	(1,45;2,81)	17,32	<0,001
	Диагноз (ФП)	-7,20	0,00	n/a	n/a	n/a

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГПА — генерализованный и/или периферический атеросклероз, ДИ — доверительный интервал, МИ — мозговой инсульт, ОИМ — острый ИМ, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХИБС — хроническая ИБС, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, n/a — not available (нет данных).

ния КАС только по критерию АБ $\geq 20\%$, стали МИ (ОШ 5,5) и ЦВБ (ОШ 1,34).

Диагнозы МИ и ОИМ увеличивали шансы выявления КАС по критерию АБ $\geq 50\%$ (ОШ 2,2 и 5,34, соответственно), но без статистически значимых различий из-за малого количества больных в подгруппах.

При наличии диагноза сахарный диабет (СД) или фибрилляция предсердий (ФП) шанс выявления КАС (но только по критерию АБ $>20\%$) увеличивался незначительно: в 1,13 и 1,25 раза, соответственно, также не достигая при этом уровня статистической значимости. Гиперхолестеринемия (ГХС), как основной диагноз при направлении на проведение ДССА (код по МКБ Е78), не повышала шансы выявления каротидного атеросклероза (ОШ 0,78). Такие направительные диагнозы, как СДО, дисфункция вегетативной нервной системы

(ДВНС) и нейросенсорная тугоухость (НСТ), по данным настоящего исследования были связаны с меньшей вероятностью КАС по обоим критериям (АБ $\geq 20\%$ и АБ $\geq 50\%$).

Учитывая результаты однофакторного анализа, для проверки гипотезы меняет ли "диагноз" вероятность выявления КАС, был использован метод логистической регрессии с включением в модели следующих признаков: 1) возраст, пол, и 2) возраст, пол, направительный диагноз (таблицы 3 и 4).

Было показано, что при наличии определенных диагнозов статистически значимо увеличивались шансы выявления КАС по критерию АБ $\geq 20\%$ — АГ (ОШ 1,43), ПИКС (ОШ 2,89) и ГПА (ОШ 4,52); а по критерию КАС АБ $\geq 50\%$ — ОИМ (ОШ 8,45) и ГПА (ОШ 9,82).

Таким образом, в группу направительного диагноза с высокой вероятностью выявления КАС

Таблица 5

Результаты ROC-анализа по оценке значимости включения направительного диагноза с высокой вероятностью выявления КАС в модели прогнозирования

Признаки, включенные в модель	Результаты ROC-анализа (значение AUC)	
	КАС (АБ $\geq 20\%$)	КАС (АБ $\geq 50\%$)
Возраст	0,7546	0,7693
Возраст + пол (все)	0,7715	0,7887
(мужчины)	0,7485	0,7542
(женщины)	0,7773	0,8067
Возраст + диагноз	0,7625	0,7961
Возраст + пол + диагноз (все)	0,7761	0,8054
(мужчины)	0,7548	0,7764
(женщины)	0,7816	0,8270

Примечание: AUC — площадь под кривой, АБ — атеросклеротическая бляшка, КАС — каротидный атеросклероз.

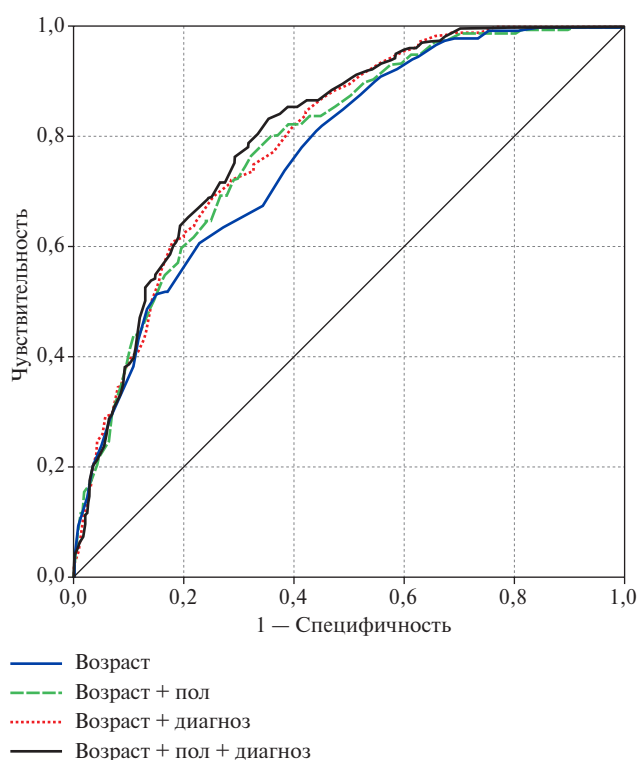


Рис. 1 Сравнение ROC-кривых разных моделей прогнозирования КАС (по критерию АБ $\geq 50\%$).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

были включены следующие диагнозы: ГПА, ИБС, ПИКС, ОИМ, МИ. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 5. Добавление направительного диагноза в модель прогнозирования очень незначительно увеличили значение площади под кривой (AUC): для КАС (АБ $\geq 50\%$): 0,8054 vs 0,7693. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 1.

Обсуждение

В настоящем исследовании получены данные по верификации ассоциаций между определенны-

ми направительными диагнозами и последующим выявлением стенозирующего КАС. В основном эта ассоциация была обусловлена наличием сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) как в острой, так и в хронической форме. В то же время при наличии диагнозов, относящихся к другим нозологическим группам болезней/состояний по МКБ-10, отмечалась недостоверная (СД, ФП, синкопе) или отрицательная (НСТ, ДВНС, СДО) связь с наличием КАС.

В настоящем исследовании АГ имела сильные ассоциации с выявлением КАС, как и в исследовании Кавешникова В. С. и др. (2021) [16]. Однако в отличие от работы томских авторов в настоящем исследовании диагноз ГХС и СД не проявил себя как признак, ассоциированный с КАС. Вероятной причиной этого могло быть то, что при проведении однофакторного анализа в "группу сравнения" с ГХС или СД попадали пациенты с более тяжелой патологией (ИМ, МИ, ИБС), что нивелировало повышенную вероятность выявления КАС. Другим возможным объяснением этого факта может служить то, что практикующий врач при направлении пациента на ДССА выставлял ему диагноз ГХС как основной, когда пациент не имел подтвержденного ССЗ или других значимых соматических заболеваний, а имел лишь факторы риска их развития в силу более молодого возраста. Также следует учитывать, что большую роль в развитии атеросклероза играет не столько повышенный уровень общего холестерина (ГХС), сколько его содержание в составе липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (чаще характеризуемое термином дислипидемия (ДЛП)). Существуют данные, что именно ДЛП и СД могут проявлять себя как более значимые факторы в отношении атеросклероза других локализаций [17, 18]. В исследовании AWHNS (Aragon Workers' Health Study) ДЛП и СД проявили себя как более значимые факторы в отношении выявления феморального и коронарного атеросклероза в сравнении с КАС: ОШ 1,46 (1,17;1,83), 1,24 (0,99;1,55) vs 1,2 (0,96;1,96) и ОШ 2,11 (1,2;3,7), 1,29 (0,79;2,1)

vs 1,19 (0,73;1,94), соответственно [17]. В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) (n=3860) ДЛП была также в большей степени связана с наличием феморального атеросклероза, чем КАС [18].

В настоящем исследовании множественный логистический регрессионный анализ показал более значимую предсказательную роль острых форм ИБС (ОИМ) и их последствий (ПИКС) над хроническими формами ИБС (ХИБС) в отношении выявления КАС как по критерию АБ >20% (ПИКС — ОШ 2,89), так и по критерию КАС АБ >50% (ОИМ — ОШ 8,45). В исследовании, выполненном канадскими авторами, эти ассоциации были подтверждены и оценены количественно: бремя атеросклероза, определенное по объему АБ в СА, было значимо выше у пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами с ХИБС — 196,2±44,4 vs 169,2±38,0 мм³ (p=0,002) [19]. В тоже время актуальные клинические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов с ИМ не предусматривают выполнение ДССА с целью выявления КАС [20, 21].

Стоит отметить, что направительный диагноз имел только один код МКБ, в котором не учитывалась возможность наличия иной коморбидной патологии у пациента. Именно этим можно объяснить чрезвычайно малое увеличение площади под ROC-кривой при добавлении в расчеты направительного диагноза кроме пола и возраста.

Одновременно следует обратить внимание на одну из особенностей данного исследования, заключающуюся в большом количестве пациентов в группе "СДО". Она может быть объяснена задачами данного лечебно-профилактического учреждения, среди которых одной из основных является диспансерное обследование государственных служащих с целью раннего выявления ССЗ и факторов риска их развития. В основе направления на ДССА данной категории пациентов лежала мотивация врачей по максимальному включению этих пациентов в программы скрининга (диспансерного обследования). Недостатком статистического учета в данном случае было то, что первоначальный направительный диагноз не отражал полностью клиническую характеристику пациента, т.к. окончательный диагноз устанавливался после прохождения обследования. В то же время рекомендации USPSTF (US Preventive Services Task Force) от 2021г говорят о нецелесообразности проведения рутинного скрининга методом ДССА для выявления бессимптомного стеноза СА у взрослого населения (уровень рекомендаций D) [22].

Для оптимизации возможности применения ДССА в клинической практике консенсус российских экспертов предложил использовать определенный фокусированный протокол исследования в зависимости от поставленных конкретных клини-

ческих задач [23]. Это позволит снизить нагрузку на врача функциональной/ультразвуковой диагностики, сократить время проведения исследования и благодаря этому увеличить количество потенциально обследуемых. Данный подход позволит более реально рассматривать возможности ДССА как скринингового метода [24]. Если учесть результаты настоящего исследования, то для решения вопроса оптимизации маршрутизации пациентов на проведение ДССА в многопрофильном ЛПУ стоит учитывать разделение пациентов на группы с низкой и высокой вероятностью выявления КАС, при этом взвешивая вклад дополнительных факторов риска и состояний.

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования является применение критерия "диагноз", указанного врачами при направлении пациента на проведение ДССА и занесенного в электронную базу регистра по коду МКБ-10. В МКБ-10 и создаваемых на ее основе административных базах данных отсутствует возможность использования "кодов мультиморбидности", применение которых, вероятно, позволило бы более точно прогнозировать наличие или отсутствие их значимых ассоциаций с КАС. Но именно коды МКБ используются во всем мире для учета заболеваемости, смертности, компенсации затрат на медицинские услуги [7, 10, 25], в т.ч. при формировании статистики Минздрава и Росстата [6, 9].

Заключение

Анализ данных локальных регистров позволяет оценить особенности оказания медицинской помощи на базе конкретного лечебно-профилактического учреждения и определить возможности ее оптимизации. В настоящем исследовании выявлены достоверные различия в выявлении стенозирующего КАС в зависимости от причины направления на ДССА. Клиническими группами, которые с высоким уровнем статистической значимости увеличивали шансы выявления КАС, стали АГ, острые и хронические формы ИБС. В то же время ряд других нозологических групп (ГХС, ДВНС, НСТ, СДО) показали существенное уменьшение вероятности выявления КАС при проведении ДССА. Полученные данные могут быть полезны при организации обследования пациентов в условиях реальной клинической практики, в т.ч. при их маршрутизации и направлении на проведение ДССА.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем исследователям/участникам регистра Дуплекс.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Murray C, Nahar T, Kalashyan H, et al. Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography*. 2018;35(12):2079-91. doi:10.1111/echo.14197.
- Hirunagi T, Miwa S, Katsuno M. Nonstenotic Carotid Plaque in Patients with Anterior Circulation Embolic Stroke of Undetermined Source. *Brain Nerve*. 2018;70(11):1295-9. doi:10.11477/mf.1416201176.
- Gao P, Chen Z, Jiao L, et al. The correlation of carotid plaque pathohistologic features and neurological symptoms: a meta-analysis of observational studies. *Neurol India*. 2007;55(2):122-9. doi:10.4103/0028-3886.3278.
- Pfister K, Janotta M, Apfelbeck H, et al. How dangerous is a carotid plaque? *Vasa*. 2013;42(3):155-7. doi:10.1024/0301-1526/a000262.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Kakorina E, Aleksandrova G, Frank G, et al. Procedure for coding the causes of death in some circulatory system diseases. *Arkhiv Patologii*. 2014;76(4):45-52. (In Russ.) Какорина Е.П., Александрова Г.А., Франк Г.А. и др. Порядок кодирования причин смерти при некоторых болезнях системы кровообращения. *Архив патологии*. 2014;76(4):45-52.
- Mazzali C, Paganoni A, Ieva F, et al. Methodological issues on the use of administrative data in healthcare research: the case of heart failure hospitalizations in Lombardy region, 2000 to 2012. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:234. doi:10.1186/s12913-016-1489-0.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.
- Kolomiychenko ME, Vaysman DS. On the issue of morbidity and mortality encoding. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med*. 2020;28(4):535-40. (In Russ.) Коломийченко М.Е., Вайсман Д.Ш. К вопросу о кодировании заболеваемости и смертности. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(4):535-40. doi:10.32687/0869-866X-2020-28-4-535-540.
- Ung D, Kim J, Thrift A, et al. Promising Use of Big Data to Increase the Efficiency and Comprehensiveness of Stroke Outcomes Research. *Stroke*. 2019;50(5):1302-9. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020372.
- Gaisenk OV, Kurnosov PA, Leonov AS, Zateyshchikov DA. Screening of familial hypercholesterolemia among patients in age under 40 years old exposed by duplex scanning of carotid arteries, by the local registry data. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(9):37-41. (In Russ.) Гайсенков О.В., Курносов П.А., Леонов А.С., Затеищиков Д.А. Скрининг семейной гиперхолестеринемии среди пациентов в возрасте до 40 лет, подвергнутых дуплексному сканированию сонных артерий, по данным локального регистра. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):37-41. doi:10.26442/terarkh201809037-41.
- Gaisenk OV, Rezvaya AA. A comparative analysis of the clinical and anamnestic status of patients with chronic occlusion of the carotid arteries based on the data of observational registries. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(12-2):33-41. (In Russ.) Гайсенков О.В., Резвая А.А. Сравнительный анализ клинико-анамнестического статуса пациентов с хронической окклюзией сонных артерий на основании данных наблюдательных регистров. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(12-2):33-41. doi:10.17116/jnevro202212212233.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-536. doi:10.1093/eurheartj/ehm236.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-87. doi:10.1016/S0140-6736(97)09292-1.
- At'kov OYu, Balakhonova TV, Gorohova SG. Ultrasound examination of the heart and blood vessels / ed. O.Yu. At'kov. M.: Eksmo, 2009. 400 p. (In Russ.) Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / под ред. О.Ю. Атькова. М.: Эксмо, 2009г. 400 с. ISBN: 978-5-699-29556-2.
- Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Factors associated with carotid plaque burden in the adult general population. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4379. (In Russ.) Кавешников В.С., Трубочева И.А., Серебрякова В.Н. Факторы, ассоциированные с атеросклеротической нагрузкой каротидного бассейна у взрослого неорганизованного населения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4379. doi:10.15829/1560-4071-2021-4379.
- Laclaustra M, Casasnovas J, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association with Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
- López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, et al. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(3):301-13. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.033.
- LeBlanc S, Bibeau K, Bertrand O, et al. Carotid versus coronary atherosclerosis burdens in acute compared with chronic symptomatic coronary artery disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(8):878-87. doi:10.1139/cjpp-2016-0588.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Krist A, Davidson K, Mangione C, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task

- Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(5):476-81. doi:10.1001/jama.2020.26988.
23. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонova Т. В., Ершова А. И., Езов М. В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333.
24. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В. В., Езов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
25. Sammani A, Bagheri A, van der Heijden P, et al. Automatic multi-label detection of ICD10 codes in Dutch cardiology discharge letters using neural networks. NPJ Digit Med. 2021;4(1):37. doi:10.1038/s41746-021-00404-9.

Оценка качества и доступности медицинской помощи пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты социологического исследования

Глезер М. Г.^{1,2}, Полярная Н. Г.³, Фомина Т. А.³, Власов Я. В.^{4,5}, Бабкова Н. В.⁵

¹ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ²ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского". Москва; ³Центр гуманитарных технологий и исследований "Социальная Механика". Самара; ⁴ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара; ⁵Всероссийский союз общественных объединений пациентов. Москва, Россия

Цель. На основании анализа результатов социологического опроса пациентов оценить изменение ситуации с качеством и доступностью медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) в 2020-2021 гг в РФ.

Материал и методы. В августе-сентябре 2021 г опрошено 5159 пациентов с ССЗ из 76 регионов РФ. Вопросы анкеты (гугл-форма) касались оценок изменения общей ситуации с оказанием помощи за последние два года, доступности лекарственного обеспечения, распространенности и причин прекращения лечения, а также сложностей, с которыми сталкивались пациенты.

Результаты. Изменения общей ситуации с оказанием медицинской помощи оценили положительно 47,6% опрошенных пациентов с ССЗ, отрицательно — 16,6%, отсутствие каких-либо изменений отметили 23,7% участников. Улучшения в системе медицинской помощи при ССЗ произошли в плане оперативности диагностики (29%) и своевременности назначения лечения (28,5%), доступности льготных лекарств (25%) и более продуманной маршрутизации пациентов (21%). Тем не менее, 37% опрошенных не увидели никаких улучшений в системе медицинской помощи, либо затруднились с ответом. Острой проблемой доступности диагностики назвали 24%, недоступности льготных лекарств — 17%. У 24% респондентов возникали трудности с получением специализированной кардиологической помощи в поликлинике и у 18% — с получением качественной медицинской реабилитации при ССЗ.

Заключение. Для повышения удовлетворенности населения качеством оказания помощи должны быть предприняты усилия, на-

правленные как на увеличение информированности и грамотности населения в отношении здоровья, собственной ответственности за сохранение и поддержание здоровья, прав пациентов на получение помощи, так и на устранение возможных барьеров в получении медицинской помощи, облегчение и упрощение консультативно-диагностической помощи и льготного лекарственного обеспечения со стороны системы здравоохранения.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, опрос пациентов, сердечно-сосудистые заболевания, телемедицина, взаимоотношение между врачом и пациентом, общественное здравоохранение, удовлетворенность пациентов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/02-2023

Рецензия получена 22/02-2023

Принята к публикации 20/04-2023



Для цитирования: Глезер М. Г., Полярная Н. Г., Фомина Т. А., Власов Я. В., Бабкова Н. В. Оценка качества и доступности медицинской помощи пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты социологического исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3534. doi:10.15829/1728-8800-2023-3534. EDN ZVVVFD

Quality and availability of health care for patients with cardiovascular diseases. Results of sociological research

Glezer M. G.^{1,2}, Polyarnaya N. G.³, Fomina T. A.³, Vlasov Ya. V.^{4,5}, Babkova N. V.⁵

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow;

³Center for Humanitarian Technologies and Research "Social Mechanics". Samara; ⁴Samara State Medical University. Samara; ⁵Russian Patients Association. Moscow, Russia

Aim. Based on the results of a sociological survey of patients, to assess quality and availability of health care for cardiovascular diseases (CVDs) in 2020-2021 in the Russian Federation.

Material and methods. In August-September 2021, 5159 patients with CVDs from 76 Russian regions were interviewed. Questionnaire (Google form) assessed the change in health care provision over the past two

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 287ast@mail.ru

[Глезер М. Г. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Полярная Н. Г. — к.с.н., зав. сектором исследований, ORCID: 0000-0002-8181-4094, Фомина Т. А. — зам. директора, ORCID: 0000-0003-1997-7746, Власов Я. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, сопредседатель, ORCID: 0000-0002-9471-9088, Бабкова Н. В. — эксперт, ORCID: 0009-0000-3608-7126].

years, the availability of medicine provision, the prevalence and reasons for discontinuation of treatment, as well as the difficulties faced by patients.

Results. Improvement in health care provision were assessed by 47,6% of the surveyed patients with CVD, worsening — by 16,6%, and 23,7% did not noted any changes. Improvements regarded diagnosis promptness (29%) and timeliness of treatment (28,5%), availability of subsidized medicines (25%) and better patient routing (21%). However, 37% of respondents did not see any improvements in health care system, or found it difficult to answer. The acute problem of access to diagnostics was considered by 24%, inaccessibility of subsidized medicines — by 17%. In addition, 24% of respondents had difficulties in obtaining specialized cardiology care in the polyclinic and 18% had difficulty in obtaining high-quality medical rehabilitation for CVD.

Conclusion. In order to increase public satisfaction with the quality of care, public awareness on health maintenance and patients' rights to receive care should be improved. In addition, possible barriers to obtaining health care should be eliminated, while consultative and diagnostic assistance and subsidized drug provision should be facilitated for receiving.

Keywords: quality of care, patient survey, cardiovascular disease, tele-medicine, doctor-patient relationship, public health, patient satisfaction.

Relationships and Activities: none.

Glezer M. G. * ORCID: 0000-0002-0995-1924, Polyarnaya N. G. ORCID: 0000-0002-8181-4094, Fomina T. A. ORCID: 0000-0003-1997-7746, Vlasov Ya. V. ORCID: 0000-0002-9471-9088, Babkova N. V. ORCID: 0009-0000-3608-7126.

*Corresponding author:
287ast@mail.ru

Received: 13/02-2023

Revision Received: 22/02-2023

Accepted: 20/04-2023

For citation: Glezer M. G., Polyarnaya N. G., Fomina T. A., Vlasov Ya. V., Babkova N. V. Quality and availability of health care for patients with cardiovascular diseases. Results of sociological research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3534. doi:10.15829/1728-8800-2023-3534. EDN ZVVVFD

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В 2015г ~40% респондентов отмечали низкую доступность медицинской помощи, длительные сроки ожидания, низкую квалификацию врачей и считали, что за последние 5 лет качество и доступность помощи ухудшились. На уровне правительства РФ были приняты документы, направленные на улучшение качества оказания помощи.

Что добавляют результаты исследования?

- На основании данных социологического опроса большой когорты пациентов — 5159 человек из 76 регионов РФ — выявлены наиболее значимые позитивные изменения системы медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях в 2020-2021гг, а также сохраняющиеся острые проблемы. Полученные данные позволят оценить эффективность реализации государственных программ и определить направления дальнейших изменений в системе здравоохранения.

Key messages

What is already known about the subject?

- In 2015, ~40% of respondents noted low availability of health care, long waiting times, low qualification of doctors and believed that over the past 5 years the quality and accessibility of care has deteriorated. At the level of the Russian governments, documents aimed at improving the quality of assistance were adopted.

What might this study add?

- Sociological survey of a large cohort of patients (n=5159) from 76 Russian regions revealed the most significant improvements in health care system for cardiovascular diseases in 2020-2021, as well as remaining acute problems, were identified. The data obtained will make it possible to assess the effectiveness of the implementation of state programs and determine the directions for further healthcare system changes.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают 17,9 млн человек, что составляет 32% от всех смертей¹. В РФ ССЗ зани-

мают первое место в структуре общей смертности населения, становятся одной из основных причин инвалидизации населения и, как следствие, сопровождаются значительными экономическими потерями как для государства, так и для общества в целом² [1, 2].

¹ World Health Organization. Fact sheets. Cardiovascular diseases (CVDs). 11 June 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

² Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru>.

Согласно государственной программе РФ "Развитие здравоохранения"³ и Федеральному проекту "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями"⁴, основной целью и ключевым целевым показателем являются увеличение средней продолжительности жизни до 78 лет и снижение смертности населения от ССЗ до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2030г. В Федеральном проекте "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" предложен ряд мероприятий, которые могут способствовать успешному решению этих задач, в частности по улучшению работы скорой медицинской помощи, функционирования первичного звена здравоохранения, оказания специализированной помощи, включая высокотехнологичную. Много внимания в документе уделяется оснащению сосудистых центров современным оборудованием, в т.ч. реабилитационным, а также вопросам первичной и вторичной профилактики.

С 2020г пациенты, перенесшие острые сердечно-сосудистые события (прежде всего, инфаркты и инсульты), в соответствии с постановлением Правительства РФ от 26 декабря 2017г № 1640 "Об утверждении государственной программы РФ "Развитие здравоохранения", обеспечиваются бесплатными лекарственными препаратами на амбулаторном этапе в течение года (начиная с 2022г — в течение двух лет). Ежегодно на эти цели выделяются субсидии из федерального бюджета в объеме 10150,0 млн руб., регламентированные Правилами предоставления и распределения субсидий и перечнем лекарственных препаратов, утверждаемым Минздравом России (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 сентября 2021г № 936н).

Важнейшим условием обеспечения качества и доступности оказания медицинской помощи служит эффективное управление системой здравоохранения. А неотъемлемым компонентом оценки правильности предпринимаемых мер и своевременности их коррекции является мнение медицинского сообщества и населения, т.е. поставщиков и потребителей медицинских услуг [3].

Цель настоящей работы — на основании анализа результатов социологического опроса пациентов оценить изменение ситуации с качеством и доступностью медицинской помощи при ССЗ в 2020-2021гг в РФ.

Материал и методы

Исследование "Оценка доступности и основных проблем терапии сердечно-сосудистых заболеваний на территории Российской Федерации" проведено в августе-сентябре 2021г Советом общественных организаций по защите прав пациентов при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения при поддержке Росздравнадзора, Всероссийского союза общественных объединений пациентов (Всероссийский союз пациентов), Центра гуманитарных технологий и исследований "Социальная Механика".

Методом сбора информации в исследовании стал анкетный онлайн-опрос пациентов с ССЗ. Анкета, разработанная социологами, была размещена в Google, и заполнялась в гугл-форме (Приложение 1). Вопросы анкеты касались оценок изменений общей ситуации с оказанием помощи за последние два года, доступности лекарственного обеспечения, распространенности и причин прекращения лечения, а также сложностей, с которыми сталкивались пациенты.

Респонденты в регионах привлекались к заполнению анкеты целевым образом — силами представителей Советов общественных организаций по защите прав пациентов при территориальном органе Росздравнадзора, главными кардиологами, врачами-специалистами по месту оказания помощи — все они распространяли информацию об исследовании и ссылку на гугл-анкету с просьбой принять участие в исследовании тех, кто имеет ССЗ. Опрос был организован с охватом различных типов населенных пунктов: от сельских населенных пунктов и малых городов, до крупных городов и региональных центров.

Всего в опросе приняли участие 5159 пациентов с ССЗ из 76 регионов РФ.

Статистический анализ проводили в программе Excel 2019 (Microsoft corp., USA). В качестве параметров описательной статистики рассчитывали относительные частоты (%).

Результаты

Участники исследования в основном проживали в городах (73,3%), 23,5% опрошенных были из сельской местности, а на столичных жителей (Москва или Санкт-Петербург) пришлось всего 3,2% (рисунок 1). Женщин было немного больше, чем мужчин (58 vs 42%), преобладали люди предпенсионного (46-60 лет — 43%) и пенсионного (32%) возраста.

Самым частым заболеванием (у 55,4% опрошенных) была артериальная гипертензия, каждый 4-5-й пациент сообщил о наличии аритмии и ишемической болезни сердца, а каждый 6-7-й имел в анамнезе сердечно-сосудистую катастрофу или хирургические вмешательства на сердце и сосудах (рисунок 2). При этом каждый 2-й пациент с ССЗ отметил, что имеет лишний вес (50%) и каждый 5-й — сахарный диабет (20%).

Регулярность посещения поликлиники пациентами с ССЗ варьируется (рисунок 3). Порядка трети опрошенных обращаются в поликлинику 1-3

³ Государственная программа Российской Федерации "Развитие здравоохранения". Опубликовано 02.06.2014. Обновлено 30.03.2022. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/programms/health/info>.

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/710/original/FP_Bor'ba_s_serdechno-sosudistymi_zabolevaniyami.pdf?1565344425.



Рис. 1 Распределение опрошенных пациентов с ССЗ по месту проживания.



Рис. 2 Профиль заболеваний сердечно-сосудистой системы опрошенных.

раза в год. Каждый 4-й пациент указал, что ходит в поликлинику реже 1 раза в год. Особо обращает на себя внимание тот факт, что даже среди пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, 20,5% обращаются за помощью в медицинские организации реже 1 раза в год.

Оценивали качество и доступность медицинской помощи все опрошенные с ССЗ независимо от частоты посещения ими поликлиники. Этот вопрос задавался всем неслучайно — он показывает сложившиеся в общественном сознании представления о векторе происходящих изменений. У часто посещающих поликлинику эти представления в большей мере основаны на личном опыте. Но имеющиеся в каждый конкретный момент времени социальные установки ("наше здравоохранение

становится лучше или хуже") также должны быть приняты во внимание, т. к. они сильно влияют на оценки пациентов, создавая общий настрой в этой социальной группе. Изменения ситуации с оказанием медицинской помощи при ССЗ за последние 2 года граждане чаще оценивали положительно: по мнению почти половины опрошенных пациентов, "ситуация стала лучше" (47,6%); отрицательно оценили изменения 16,6%. Значительная часть опрошенных (23,7%) указала на отсутствие каких-либо изменений — за такой позицией может стоять как положительная, так и отрицательная оценка ситуации (рисунок 4). Улучшения чаще отмечали респонденты, проживающие в сельской местности (25%), реже — жители Москвы и Санкт-Петербурга (12,5%). Удельный вес опрошенных, указавших на

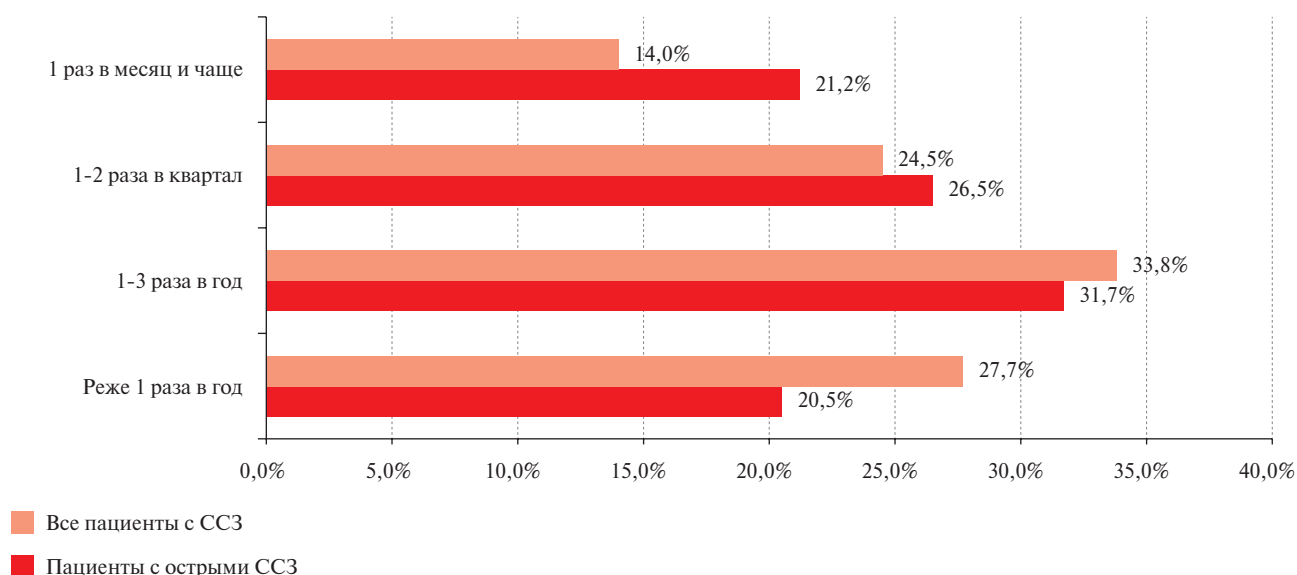


Рис. 3 Частота обращения за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническое звено.
Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ухудшения, примерно одинаков в столицах и сельской местности.

Улучшения в системе медицинской помощи при ССЗ, по мнению пациентов, коснулись в первую очередь вопросов оперативности диагностики и своевременности назначения лечения, а также доступности льготных лекарств и более продуманной маршрутизации пациентов (рисунок 5). Однако 37% респондентов либо указали, что они ни в чем не увидели улучшения, либо затруднились с ответом на этот вопрос.

Несмотря на некоторые сдвиги в организации диагностики ССЗ и в лекарственном обеспечении, проблемы с доступностью самой диагностики (мнение 24% опрошенных) и льготных лекарств (17%) остаются в "топе" проблем (рисунок 6). Недоступность специализированной кардиологической помощи в поликлинике и качественной медицинской реабилитации при ССЗ — две другие острые проблемы (мнение 24 и 18% опрошенных, соответственно).

Самая частая проблема, с которой сталкиваются пациенты при получении консультативно-диагностической помощи, — долгое ожидание приема кардиолога: на нее указали 39% участников опроса, и наиболее остро она стоит в столичных регионах (таблица 1). При этом 33,3% респондентов в качестве причины неполучения консультации кардиолога называли отсутствие данного специалиста в поликлинике; чаще такая ситуация отмечается в сельской местности. На необходимость длительного ожидания диагностического обследования (электрокардиография, эхокардиография, лабораторные исследования и др.) указали ~30% респондентов вне зависимости от места проживания; на невозможность получить плановое лечение в стационаре — 24,6% опрошенных.

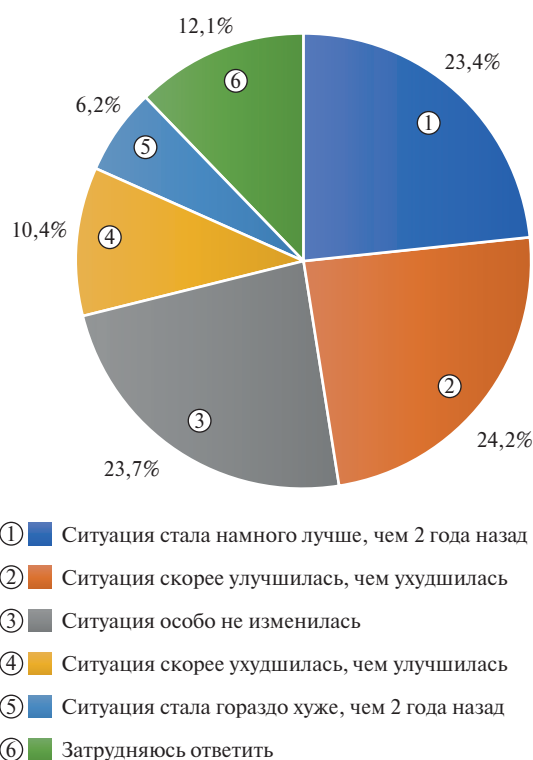


Рис. 4 Оценка респондентами изменения ситуации с оказанием помощи при ССЗ за период 2020-2021гг.

Ситуации прекращения приема препаратов для лечения ССЗ случаются у каждого третьего пациента (33,8% опрошенных). Наиболее часто это отмечали респонденты, проживающие в сельской местности (40,9%), несколько реже жители других районных центров или городов (30-34%) и значительно реже респонденты, проживающие в Москве и Санкт-Петербурге (27,5%). Среди причин прекра-



Рис. 5 Улучшения в системе медицинской помощи при ССЗ за период 2020-2021гг.

Примечание: суммарное число % >100, т.к. респонденты могли выбрать несколько вариантов ответа.



Рис. 6 Проблемы в системе медицинской помощи при ССЗ.

Примечание: суммарное число % >100, т.к. респонденты могли отметить несколько проблем. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

щения приема препаратов для лечения ССЗ пациенты называли забывчивость (в 14% случаев), отсутствие возможности покупать лекарство за свои деньги (13%), отсутствие препарата в аптеке (9%).

Льготные лекарственные препараты, согласно опросу, получают чуть больше трети пациентов с ССЗ — 36%. При этом реже всего рекомендованные препараты получают жители Москвы и Санкт-

Таблица 1

Частота проблемных ситуаций при получении
консультативно-диагностической помощи в зависимости от места проживания, %

Место проживания	Не смог получить консультацию кардиолога по причине его отсутствия в поликлинике	Запись на прием к кардиологу была >14 дней	Не смог вовремя пройти назначенное диагностическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, анализы и др.)	Не смог пройти плановое лечение в стационаре
Сельский населенный пункт	40,9	41,4	31,0	29,1
Районный центр или город <250 тыс. населения	34,8	36,1	25,1	21,6
Город >250 тыс. населения	31,1	40,7	31,4	27,0
Региональный центр	30,1	43,9	28,6	24,9
Москва и Санкт-Петербург	36,2	47,7	32,2	25,5
В целом по выборке	33,3	39,0	28,4	24,6

Примечание: на вопрос анкеты можно было ответить "Да" либо "Нет". В таблице представлена доля (%) ответивших утвердительно на конкретный вопрос в каждом типе населенного пункта и в целом по выборке. ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Петербурга (20,1%). Около 40% участников исследования не входят в число льготников; наименьшая их доля была среди проживающих в сельской местности (36,8%), а наибольшая — среди проживающих в одной из двух столиц (58,4%). Число респондентов, которые отказались от льготных лекарственных препаратов, составило 13% без каких-либо различий в зависимости от места проживания. Следует отметить: 11,5% утверждали, что не могут получить положенные им нужные лекарства, чаще такие респонденты встречались среди проживающих в сельской местности (13,4%) и реже — среди столичных жителей (8,4%).

В целом, с ситуацией, когда рекомендованный кардиологом лекарственный препарат не выдается бесплатно, сегодня сталкивается каждый третий пациент с ССЗ (33,7% опрошенных) и более половины имеющих право на льготные лекарства (55% опрошенных из числа "льготников"). Отсутствие льготного препарата в аптеке — одна из основных причин, по которым препарат не выдается бесплатно: ее указали 34% льготников (в общей массе опрошенных пациентов проблема затронула 26,5%). Отсутствие льготных препаратов в аптеках чаще отмечается в сельской местности (указали 33,3% респондентов из сельских населенных пунктов), реже — в региональных центрах (23% опрошенных из столиц регионов). Доля покупающих лекарственные препараты самостоятельно за свои деньги составила 15% среди всех опрошенных и 25% среди "льготников". Чаще покупают препараты за свои деньги в Москве и Санкт-Петербурге (31,3%), реже — в сельской местности (23,5%). В ряде случаев врачи просто меняют препарат на другой — у 21% "льготников" или 13% из всех опрошенных. Наиболее типично это для сельской местности (26,7% респондентов).

Ситуации, когда рекомендованный препарат пациенты получают по решению врачебной комис-

сии, довольно редки (3% среди всех опрошенных), чаще они встречаются в сельской местности (5,6%) и реже — в одной из двух столиц (1,6%). Отказы врачебной комиссии в выдаче назначенного в стационаре препарата составляют ~10%, чаще об этом сообщали жители сельской местности (13%).

Прекращают лекарственную терапию в случае невозможности приобрести рекомендованный препарат 2% всех опрошенных.

Обсуждение

Проблема качества оказания медицинской помощи и ощущения пациентов при ее получении — в фокусе внимания исследователей [4-6], т. к. выявление "проблемных точек" должно служить основанием для проведения изменений в системе здравоохранения. В последнем обзоре, опубликованном Государственной думой, на основе данных Левада-Центра (АНО "Левада-Центр" внесена Минюстом в реестр некоммерческих организаций, выполняющих функции иностранного агента), показано, что на период 2015г ~40% респондентов отмечали низкую доступность помощи, длительные сроки ожидания, низкую квалификацию врачей и считали, что за последние 5 лет качество и доступность помощи ухудшилось (цит. по [7], с. 4-5). В связи с этим на уровне правительства РФ были приняты документы, направленные на улучшение качества оказания помощи.

В настоящем исследовании общественного мнения на большой когорте пациентов (n=5159) проведена оценка доступности медицинской помощи больным ССЗ и основных проблем при ее получении. Респонденты были представлены мужчинами и женщинами разных возрастных групп. Несколько большая доля женщин и преобладание лиц предпенсионного и пенсионного возраста, отмеченные в нашей выборке, близки к реальной структуре сердечно-сосудистой заболеваемости.

Вместе с тем особенность выборки можно отнести и к ограничениям исследования. Целевые выборки используются, когда объем и стратификация генеральной совокупности неизвестны и доступ к респондентам ограничен; они не предполагают репрезентативности. Основная задача целевых выборок — описание информационно богатых случаев и общих тенденций.

Всего опросом было охвачено 76 регионов, из которых четверть представлена сельскими населенными пунктами, четверть — районными центрами или городами с численностью населения до 250 тыс. и треть — городами с численностью населения >250 тыс. человек. На наш взгляд важно, что при определении географии исследования особое внимание было уделено не таким мегаполисам, как Москва и Санкт-Петербург, а регионам, т.к. уровень оказания помощи и достигаемые результаты могут значительно различаться в сельской и городской местности или в зависимости от размеров учреждения и числа практикующих врачей, оказывающих помощь [8, 9].

Оценка пациентами системы медицинской помощи при ССЗ свидетельствует о положительных сдвигах, достигнутых в 2020–2021 гг. Пять из 10 пациентов отметили улучшение в оказании медицинской помощи (рисунок 4). Наиболее значимыми позитивными изменениями пациенты назвали повышение доступности диагностики, упрощение порядка направления пациента от терапевта к другим врачам, на диагностическое обследование, либо в стационар, улучшение ситуации со своевременным назначением лечения и доступностью льготных лекарственных препаратов (рисунок 5). Все это стало возможным благодаря четкому следованию субъектами РФ мероприятиям федеральной программы "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" и, как следствие, улучшению оснащенности медицинских организаций современным оборудованием, а также программе льготного обеспечения пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении. То, что жители столиц реже отмечали улучшение в системе оказания помощи, может быть обусловлено ее исходным более высоким уровнем. Улучшение доступности специализированной кардиологической помощи в поликлинике, стационарах (в т.ч. дневном) и высокотехнологической помощи констатировало меньшее число пациентов, по сравнению с положительной оценкой ситуации с оказанием медицинской помощи в целом. Наименьшая доля пациентов (7%) считает, что в 2020–2021 гг доступность медико-социальной реабилитации при ССЗ повысилась.

Проведенный опрос выявил сохраняющиеся острые проблемы в сфере оказания помощи пациентам с ССЗ, а именно: низкая доступность диагностики, специализированной кардиологической

помощи в поликлинике, недоступность льготных лекарств, сложности с направлением пациентов от терапевта к другим врачам, на диагностическое обследование, в стационар и др. Вместе с тем отметим, что затруднились назвать конкретные проявления улучшения в системе оказания помощи лишь 17% пациентов, а ответить на вопрос о конкретных негативных тенденциях — 30%. Это можно расценить как положительную тенденцию в оценке качества медицинской помощи при ССЗ.

Необходимо обсудить еще несколько важных моментов. Во-первых, следует учесть, что респонденты, оценивавшие качество помощи, являются сложными пациентами, многие из них имеют по несколько кардиологических заболеваний, в т.ч. это люди, перенесшие острые состояния и хирургические операции. Такие больные нуждаются в постоянном лечении и контроле со стороны врачей. Однако сегодня 28% пациентов с ССЗ посещают поликлинику реже 1 раза в год и 34% — 1–3 раза в год. Безусловно, такие показатели нельзя рассматривать как достаточный контроль состояния, профилактических мероприятий, а также льготного лекарственного обеспечения. Во-вторых, по ответам наших респондентов видно, что многие проблемы связаны с нарушением лекарственного обеспечения, а, следовательно, и качества оказания помощи. В проведенном исследовании 36% опрошенных указали на пользование платными медицинскими услугами. В условиях всех вышеперечисленных ситуаций нарушений прав на получение медицинской помощи, обращение к платной медицине — часто вынужденный и не всегда лучший способ решения пациентами с ССЗ своих задач по сохранению здоровья.

Всемирная организация здравоохранения указывает, что качественные услуги здравоохранения должны быть эффективными, безопасными, своевременными, справедливыми, действенными, ориентированными на потребности людей. Качественные услуги распространяются на укрепление здоровья, профилактику, лечение, реабилитацию и паллиативную помощь¹. Следует понимать, что высокое качество оказания медицинской помощи — одно из слагаемых успешного достижения поставленных перед здравоохранением задач снижения смертности и увеличения продолжительности жизни. Снижение качества или неполное выполнение рекомендаций существенно может ухудшить результаты оказанной помощи и прогноз пациентов [10, 11].

Оценка удовлетворенности пациентов оказанием помощи признана важным моментом в организации здравоохранения. В связи с этим во всех странах разрабатываются подходы к правильности выявления факторов, определяющих удовлетворенность, и к методам коррекции этих факторов [12, 13].

Результаты настоящего исследования четко указывают на то, что многие причины, которые обуславливают негативные ответы респондентов, устранимы за счет правильной организации помощи, коррекции расписания работы врачей, упрощения процедуры направления на консультацию к другим специалистам, более широкого использования телемедицинских консультаций, увеличения доступности инструментальных методов исследований. Подобные подходы хорошо зарекомендовали себя в других странах, и позволяют не только ускорить и улучшить диагностику, но и повысить удовлетворенность населения качеством оказания помощи [14]⁵.

Должна быть максимально упрощена система выписки рецептов на лекарственные препараты и их получение, а также ликвидирована неравномерность поставок лекарственных препаратов в аптечные пункты, которые отпускают препараты льготной категории пациентов. Часто причиной отрицательных эмоций и реальных неудобств для пациентов, да и для врачей, становятся местные правила (подчас неписаные), вступающие в противоречие с государственными программами по лекарственному обеспечению. Отказ в выдаче льготного лекарственного препарата в связи с отсутствием инвалидности или отказ врача выписать положенный льготный препарат — эти ситуации имеют узкое распространение: на них указали <15% опрошенных. Любые ситуации явного нарушения первоочередного права на лекарственное обеспечение находятся в правовом поле и требуют особого внимания.

Безусловно, существуют реальные трудности (ограничение в оказании плановой и экстренной помощи), которые сложно преодолеть, особенно сопряженные с пандемией COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г). Однако создание комфортной психологической обстановки, формирование и поддержание атмосферы взаимопонимания между врачом и пациентом (не менее важно — между администрацией медицинских учреждений и пациентом), своевременное и правильное информирование пациентов, увеличение телефонных контактов, шаги по упрощению льготного лекарственного обеспечения (например, выдача препаратов в стационаре в день выписки, доставка препаратов на дом) могут снять возникающую напряженность.

Сложнее ситуация обстоит с увеличением доступности консультативно-диагностической помощи. Наши респонденты указывали и на долгое

ожидание консультаций, обследований, и на отсутствие специалистов-кардиологов, в частности в амбулаторно-поликлиническом звене, особенно в сельской местности. Очевидно, что пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 крайне неблагоприятно повлияла на все организационные моменты в плане оказания специализированной помощи, поскольку много врачей-специалистов вынуждены были заниматься не своей непосредственной работой, связанной с курацией пациентов с ССЗ, а лечением патологии органов дыхания. Вместе с тем следует понимать, что, во-первых, пандемия не закончится одномоментно, но будет протекать волнообразно. Во-вторых, ССЗ увеличивают заболеваемость и тяжесть течения COVID-19. В-третьих, эта инфекция способствует развитию острых форм ССЗ и ухудшает прогноз у пациентов. А значит, врачи-специалисты так же, как и врачи-терапевты, должны продолжать все мероприятия по первичной и вторичной профилактике ССЗ, добиваться и достигать целевых показателей, которые определяют прогноз у пациентов с ССЗ [15].

В связи с этим первостепенное значение имеет строгое следование рекомендациям, как со стороны врачей, так и со стороны пациентов [16]. Однако по данным проведенного опроса мы видим высокую частоту прекращения приема препаратов по разным причинам. Она ожидаемо выше в сельской местности, однако и в столицах, где, предположительно, проживает не только более молодое, но и более обеспеченное и образованное население, доля пациентов, прекративших прием препаратов, очень велика ~30%. При этом следует вести широкую информационную кампанию по необходимости постоянной (не допуская перерывов) терапии особенно у лиц, получивших оперативную высокотехнологичную помощь при заболеваниях сердца и сосудов.

Заключение

Таким образом, для увеличения удовлетворенности населения качеством оказания помощи должны быть предприняты усилия, направленные как на увеличение информированности и грамотности населения в отношении здоровья, собственной ответственности за сохранение и поддержание здоровья, прав пациентов на получение помощи, так и на устранение возможных барьеров в получении медицинской помощи, облегчение и упрощение консультативно-диагностической помощи и льготного лекарственного обеспечения со стороны системы здравоохранения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

⁵ См. также: Peterson K, McCleery E, Anderson J, et al. Evidence Brief: Comparative Effectiveness of Appointment Recall Reminder Procedures for Follow-up Appointments [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015 Jul. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606388/>.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Yavelov IS, et al. Regional differences in cardiac mortality rates in Russia: the role of statistical features. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2928. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Явелов И.С. и др. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2928. doi:10.15829/1728-8800-2021-2928.
2. Kontsevaia AV, Myrzamatova AO, Mukaneeva DK, et al. The economic burden of main non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(6):18-23. (In Russ.) Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К. и др. Экономический ущерб от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Профилактическая медицина*. 2019;22(6):18-23. doi:10.17116/profmed20192206118.
3. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
4. Sadovoy MA, Kobayakova OS, Deev IA, et al. Patient satisfaction with medical care. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):152-61. (In Russ.) Садовой М.А., Кобякова О.С., Деев И.А. и др. Удовлетворенность качеством медицинской помощи: "всем не угодишь" или "пациент всегда прав"? *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):152-61. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-152-161.
5. Buzin VN, Nevzorova DV. Assessment by the population of the quality and accessibility of palliative care: sociological research. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia* [serial online]. 2022;68(4):9. (In Russ.) Бузин В.Н., Невзорова Д.В. Оценка населением качества и доступности паллиативной помощи: социологическое исследование. *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание]. 2022;68(4):9. doi:10.21045/2071-5021-2022-68-4-9.
6. Fisenko AP, Terletskaia RN, Vinyarskaya IV, et al. Satisfaction of parents (legal representatives) with the quality of medical care provided to their disabled children. *Russian Pediatric Journal*. 2021;24(2):106-11. (In Russ.) Фисенко А.П., Терлецкая Р.Н., Винярская И.В. и др. Удовлетворенность родителей (законных представителей) качеством медицинской помощи, оказываемой их детям-инвалидам. *Российский педиатрический журнал*. 2021;24(2):106-11. doi:10.46563/1560-9561-2021-24-2-106-111.
7. Modern trends in the health care system of Russian Federation. Moscow: The State Duma Publishers, 2019. p. 80. (In Russ.) Современные тенденции в системе здравоохранения Российской Федерации. М.: Издание Государственной Думы, 2019. 80 с.
8. Marino M, Solberg L, Springer R, et al. Cardiovascular disease preventive services among smaller primary care practices. *Am J Prev Med*. 2022;62(5):e285-95. doi:10.1016/j.amepre.2021.10.011.
9. Studziński K, Tomasik T, Windak A, et al. The Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease, Its Risk Factors, and Achievement of Therapeutic Goals among Urban and Rural Primary Care Patients in Poland: Results from the LIPIDOGRAm 2015 Study. *J Clin Med*. 2021;10(23):5656. doi:10.3390/jcm10235656.
10. Moledina SM, Shoaib A, Graham MM, et al. Association of admitting physician specialty and care quality and outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI): insights from a national registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(5):557-67. doi:10.1093/ehjqcco/qcab038.
11. Chen CW, Lin YC, Shih CM, et al. Association of multiple preventive therapies postdischarge and long-term health outcomes after acute myocardial infarction. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(12):1084-91. doi:10.1097/JCMA.0000000000000621.
12. Hwang J, Vu GT, Tran BX, et al. Measuring satisfaction with health care services for Vietnamese patients with cardiovascular diseases. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235333. doi:10.1371/journal.pone.0235333.
13. Li Y, Gong W, Kong X, et al. Factors associated with outpatient satisfaction in tertiary hospitals in China: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7070. doi:10.3390/ijerph17197070.
14. Mohammadzadeh N, Rezayi S, Tanhapour M, et al. Telecardiology interventions for patients with cardiovascular Disease: A systematic review on characteristics and effects. *Int J Med Inform*. 2021;158:104663. doi:10.1016/j.ijmedinf.2021.104663.
15. Jafari-Oori M, Moradian ST, Ebadi A, et al. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study. *Heart Lung*. 2022;52:136-45. doi:10.1016/j.hrtlung.2022.01.001.
16. Chernyavskaya TK, Glezer MG. Clinical characteristics and treatment of outpatients with chronic heart failure in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):125-31. (In Russ.) Чернявская Т.К., Глезер М.Г. Клиническая характеристика и лечение амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(2):125-31. doi:10.18786/2072-0505-2021-49-023.

АНКЕТА ПАЦИЕНТА

"ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ И ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ"

Совет общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре при поддержке Всероссийского союза пациентов и Центра гуманитарных технологий и исследований "Социальная Механика" проводит всероссийское исследование по оценке изменений, доступности и проблем в системе медицинской помощи людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

К участию в опросе приглашаются врачи и пациенты из всех регионов Российской Федерации.

Ваши ответы помогут нам получить обоснованную картину актуальных задач, прежде всего, в лекарственном обеспечении пациентов с ССЗ в нашей стране. Опрос анонимный.

Данную анкету пациента с ССЗ можно заполнить до 31 августа 2021г.

Просим принять участие в исследовании!

ВНИМАНИЕ! Данную анкету предпочтительно заполнить в электронном виде

На сайте Всероссийского союза пациентов — ВСП.РФ
По ссылке <https://forms.gle/X92MsrrZcVKZxFWbA>

По QR-коду



1. По Вашему мнению, как изменилась ситуация с оказанием медицинской помощи людям с ССЗ в вашем регионе ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВА ГОДА — из Вашего личного опыта пациента?

- 1 — Ситуация стала намного лучше, чем два года назад
- 2 — Ситуация скорее улучшилась, чем ухудшилась
- 3 — Ситуация особо не изменилась
- 4 — Ситуация скорее ухудшилась, чем улучшилась
- 5 — Ситуация стала гораздо хуже, чем два года назад
- 6 — Затрудняюсь ответить

2. Что именно стало лучше в системе медицинской помощи пациентам с ССЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВА ГОДА? Отметьте все подходящие варианты и/или впишите свои.

- 1 — Доступность (возможность получения) необходимых методов диагностики в сроки, установленные Программой госгарантий бесплатного оказания медицинской помощи
- 2 — Своевременность назначения лечения
- 3 — Доступность льготных лекарств
- 4 — Маршрутизация пациентов (порядок направления пациента от терапевта к другим врачам, на диагностику, в стационар и т.д.)
- 5 — Доступность специализированной кардиологической помощи в поликлинике
- 6 — Доступность специализированной кардиологической помощи в стационаре (в т.ч. дневном)
- 7 — Доступность высокотехнологичной медицинской помощи
- 8 — Доступность качественной медико-социальной реабилитации в регионе
- 9 — Ничего не стало лучше
- 10 — Затрудняюсь ответить
- 11 — Другое (что именно): _____

3. **Какие проблемы в системе медицинской помощи людям с ССЗ продолжают оставаться актуальными либо обострились ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВА ГОДА? Отметьте все подходящие варианты и/или впишите свои.**
- 1 — Низкая доступность диагностики
 - 2 — Проблемы с получением экстренной медицинской помощи в связи с ССЗ
 - 3 — Несвоевременность назначения лечения
 - 4 — Недоступность льготных лекарств
 - 5 — Невыстроенная маршрутизация пациентов (порядок направления пациента от терапевта к другим врачам, на диагностику, в стационар и т. д.)
 - 6 — Недоступность специализированной кардиологической помощи в поликлинике
 - 7 — Недоступность специализированной кардиологической помощи в стационаре (в т.ч. дневном)
 - 8 — Недоступность высокотехнологичной медицинской помощи
 - 9 — Недоступность качественной медицинской реабилитации
 - 10 — Недоступность технических средств реабилитации
 - 11 — Отсутствие коррекции лечения ССЗ
 - 12 — Затрудняюсь ответить
 - 13 — Другое (что именно): _____

Поговорим о Вашем опыте лечения ССЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 2 ГОДА.

4. **Как часто Вы обращаетесь за медицинской помощью в государственные/муниципальные медицинские организации в связи с ССЗ?**
- 1 — 1 в месяц и чаще
 - 2 — 1-2 раза в квартал
 - 3 — 1-3 раза в год
 - 4 — Реже 1 раза в год
5. **Были ли у Вас ситуации, когда Вы прекращали или прерывали прием назначенных лекарств для лечения ССЗ?**
- 1 — Да,
 - 2 — Нет
6. **Если Вы прерывали прием назначенных препаратов, то по какой причине? Можно выбрать несколько вариантов ответа.**
- 1 — Не прерывал прием препаратов
 - 2 — Не было лекарства в аптеке, были перебои в лекарственном обеспечении
 - 3 — Закончился льготный период, когда препарат можно было получить бесплатно
 - 4 — Не было возможности покупать лекарство за свои деньги
 - 5 — Забывал
 - 6 — Испугался побочных эффектов
 - 7 — Не видел эффект от назначенного врачом продолжительного лечения
 - 8 — Процедура получения бесплатного препарата была слишком сложная
 - 9 — Невозможно получить рецепт на лекарство он-лайн
 - 10 — Не всегда есть возможность ходить за рецептом в поликлинику
 - 11 — Трудно сказать
 - 12 — Другое (что именно): _____
7. **Получаете ли Вы в настоящее время бесплатные лекарства по своему ССЗ? ОДИН вариант ответа.**
- 1 — Да, получаю именно те лекарства, которые рекомендовал лечащий врач
 - 2 — Нет, не получаю, хотя мне положено — не выписывают лекарства или нужных препаратов нет в наличии
 - 3 — Нет, не получаю, отказался
 - 4 — Нет, не получаю: не вхожу в список льготников — ПЕРЕЙТИ К ВОПРОСУ 9

ВНИМАНИЕ! Следующий вопрос для тех, кому положены бесплатные лекарства!

8. Если рекомендованный кардиологом препарат не выдается бесплатно, как был решен вопрос?

- 1 — Таких ситуаций у меня не было
- 2 — Врач заменил препарат на другой
- 3 — Я получаю рекомендованный препарат бесплатно по решению врачебной комиссии
- 4 — Я покупаю рекомендованный препарат за свои деньги
- 5 — Я перестал принимать рекомендованный препарат
- 6 — Другое (что именно): _____

СТАЛКИВАЛИСЬ ЛИ ВЫ СО СЛЕДУЮЩИМИ СИТУАЦИЯМИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВА ГОДА:

9. Врач не выписывал препарат, положенный мне по льготе:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

10. Льготного препарата не было в аптеке:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

11. После выписки из стационара я не смог продолжить принимать назначенные там препараты (врач в поликлинике поменял препарат на другой или отменил назначенный в стационаре препарат):

- 1 — Да,
- 2 — Нет

12. Врачебная комиссия в поликлинике отказала в выдаче назначенного препарата:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

13. Мне отказали в выдаче льготного препарата в связи с отсутствием инвалидности:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

14. Я покупал положенные бесплатно лекарства за свои деньги:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

15. Я не мог получить консультацию кардиолога по причине его отсутствия в поликлинике:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

16. Запись на прием к кардиологу была больше 14 дней:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

17. Я не мог пройти плановое стационарное лечение:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

18. Я не мог вовремя пройти назначенное диагностическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, анализы или др.):

- 1 — Да,
- 2 — Нет

19. Более 20 минут пришлось ждать скорую помощь, вызванную мне или моим родным по симптомам ССЗ:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

20. Обращались ли Вы к платным услугам по лечению своего ССЗ за последние два года:

- 1 — Да,
- 2 — Нет

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКО СЛОВ О ВАС.

21. Ваш пол:

1 — Мужской, 2 — Женский

22. Сколько Вам полных лет:

1 — 18-25 лет, 2 — 26-35 лет, 3 — 36-45 лет, 4 — 46-60 лет, 5 — старше 60 лет

23. Какое ССЗ у Вас было/есть? Можно выбрать несколько вариантов ответа.

1 — Хроническая сердечная недостаточность
2 — Артериальная гипертензия
3 — Аритмия
4 — Стенокардия
5 — Ишемическая болезнь сердца
6 — Острые заболевания (инфаркт, инсульт)
7 — Хирургические вмешательства на сердце и сосудах, стентирование, протезирование, шунтирование и др.

24. Есть ли у вас лишний вес?

1 — Да, 2 — Нет

25. Есть ли у Вас диабет?

1 — Да, 2 — Нет

26. Вы живете в:

1 — Сельском населенном пункте
2 — Районном центре или городе численностью до 250 тыс. населения
3 — Городе численностью свыше 250 тыс. населения
4 — Региональном центре
5 — Одной из двух столиц

27. Регион проживания (субъект РФ): _____

Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Дружилова О. Ю.¹, Арустамова У. Д.¹,
Гаврилов Д. В.², Гусев А. В.³

¹ФГБОУ ВО "Петрозаводский государственный университет". Петрозаводск; ²ООО "К-Скай". Петрозаводск; ³ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Сравнительная оценка клинических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от фильтрационной функции почек на основании ретроспективного анализа данных в отдельных субъектах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Информация взята из платформы прогнозной аналитики "Webiomed", включены 80775 пациентов с ФП (мужчины 42,5%, средний возраст 70,0±14,3 лет), проходивших амбулаторное и/или стационарное лечение в медицинских организациях 6 субъектов РФ в период 2016-2019гг, в отношении которых имелась информация об уровнях креатинина крови. Для сравнительного анализа выделены диапазоны величин расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ): ≥60 мл/мин/1,73 м², 30-59 мл/мин/1,73 м² и <30 мл/мин/1,73 м².

Результаты. 45128 (55,9%) пациентов характеризовались рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², из них у 35212 (78%) лиц рСКФ находилась в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м², у 9916 (22%) <30 мл/мин/1,73 м². Пациенты с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с лицами с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² были старше (75,4±10,9 vs 63,0±15,2 лет, p<0,001), характеризовались более высокой частотой ишемического инсульта (ИИ) (10,9 vs 6,5%, p<0,001), инфаркта миокарда (ИМ) (11,5 vs 7,7%, p<0,001) и внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) (1,0 vs 0,7%, p<0,01), им чаще назначалась антикоагулянтная терапия (АКТ) (47,0 vs 33,2%, p<0,001). Мужчины и женщины с рСКФ 30-59 и <30 мл/мин/1,73 м² в возрастных диапазонах ≤64 лет и 65-74 лет отличались более высокой частотой ИИ и ИМ по сравнению с пациентами с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м². Частота ВЧК на варфарине по сравнению терапией прямыми оральными антикоагулянтами была статистически значимо выше в подгруппе с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² (1,1 vs 0,7%, p<0,01).

Заключение. Пациенты с ФП и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² характеризуются большей коморбидностью, более высокой частотой ИИ, ИМ и ВЧК по сравнению с пациентами с ФП и рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м², при этом процент назначения им АКТ по состоянию на 2016-2019гг

в отдельных субъектах РФ был неудовлетворительным. Это подчеркивает необходимость оптимизации риск-стратификации, тактики АКТ и алгоритмов профилактики атеротромботических осложнений, а также разработки нефропротективных стратегий для снижения темпов прогрессирования нарушения функции почек в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, антикоагулянтная терапия.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Поступила 28/02-2023

Рецензия получена 03/04-2023

Принята к публикации 14/04-2023



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю., Арустамова У. Д., Гаврилов Д. В., Гусев А. В. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3544. doi:10.15829/1728-8800-2023-3544. EDN YBEJHD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drmark1982@mail.ru

[Дружилов М. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилова О. Ю. — старший преподаватель кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-1685-1777, Арустамова У. Д. — студентка 5 курса медицинского института, ORCID: 0000-0002-2805-7020, Гаврилов Д. В. — эксперт по медицине, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Гусев А. В. — к.т.н., с.н.с. отдела научных основ организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7380-8460].

Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main clinical characteristics of patients in selected subjects of the Russian Federation

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Druzhilova O. Yu.¹, Arustamova U. D.¹, Gavrilov D. V.², Gusev A. V.³¹Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; ²ООО K-Sky. Petrozavodsk; ³Central Research Institute for Health Organization and Informatization. Moscow, Russia**Aim.** To compare clinical characteristics of patients with atrial fibrillation (AF) depending on renal filtration function based on a retrospective analysis of data in individual subjects of the Russian Federation (RF).**Material and methods.** The information was taken from the Webiomed predictive analytics platform, including 80775 patients with AF (men, 42,5%, mean age, 70,0±14,3 years) who underwent outpatient and/or inpatient treatment in medical organizations in 6 Russian subjects in 2016-2019 with data on blood creatinine levels. For comparative analysis, the ranges of estimated glomerular filtration rate (eGFR) were selected: ≥60 ml/min/1,73 m², 30–59 ml/min/1,73 m², and <30 ml/min/1,73 m².**Results.** The analysis showed that 45128 (55,9%) patients were characterized by eGFR <60 ml/min/1,73 m², of which in 35212 (78%) patients eGFR was in the range of 30-59 ml/min/1,73 m², in 9916 (22%) — <30 ml/min/1,73 m². Patients with eGFR <60 ml/min/1,73 m² compared with those with eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² were older (75,4±10,9 vs 63,0±15,2 years, p<0,001), had higher incidence of ischemic stroke (IS) (10,9 vs 6,5%, p<0,001), myocardial infarction (MI) (11,5 vs 7,7%, p<0,001) and intracranial hemorrhage (ICH) (1,0 vs 0,7%, p<0,01), as well as higher rate of anticoagulant therapy (ACT) (47,0 vs 33,2%, p<0,001). Men and women with eGFR of 30-59 and <30 ml/min/1,73 m² in the age ranges ≤64 years and 65-74 years had a higher incidence of IS and MI compared with patients with eGFR ≥60 ml/min/1,73 m². The frequency of ICH on warfarin compared with direct oral anticoagulants was significantly higher in the subgroup with eGFR of 30-59 ml/min/1,73 m² (1,1 vs 0,7%, p<0,01).**Conclusion.** Patients with AF and eGFR <60 ml/min/1,73 m² are characterized by greater comorbidity, a higher incidence of IS, MI and ICH compared with patients with AF and eGFR ≥60 ml/min/1,73 m², while ACT prescription rate as of 2016-2019 in some Russian subjects was unsatisfactory. This emphasizes the need to optimize risk stratification, ACT and algorithms for the prevention of atherothrombotic events, as well as the development of nephroprotective

strategies to reduce the rate of progression of renal dysfunction in this cohort of patients.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, ischemic stroke, myocardial infarction, anticoagulant therapy.**Relationships and Activities.** The study was carried out on a unique scientific installation "Multicomponent hardware and software complex for automated collection, storage, marking of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on the Data Processing Center using artificial intelligence technologies" (registration number 2075518), with funding support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under Agreement No. 075-15-2021-665.

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilova O. Yu. ORCID: 0000-0003-1685-1777, Arustamova U. D. ORCID: 0000-0002-2805-7020, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X, Gusev A. V. ORCID: 0000-0002-7380-8460.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Received: 28/02-2023**Revision Received:** 03/04-2023**Accepted:** 14/04-2023**For citation:** Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilova O. Yu., Arustamova U. D., Gavrilov D. V., Gusev A. V. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main clinical characteristics of patients in selected subjects of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3544. doi:10.15829/1728-8800-2023-3544. EDN YBEJHD

ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВЧК — внутрисердечное кровоизлияние, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССС — сердечно-сосудистые события, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

Введение

Рост распространенности хронической болезни почек (ХБП) в большинстве стран мира, достигающей 11,7-15,1% среди взрослого населения [1], сопровождается увеличением количества исследований, анализирующих клинические особенности и исходы у лиц с различными нозологиями в сочетании с нарушенной функцией почек, с целью создания соответствующих алгоритмов их ведения в рамках клинических рекомендаций, предусматривающих в т.ч. тактику медикаментозной терапии с учетом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики различных лекарственных препаратов [2].

В связи с этим исследования в области коморбидности ХБП и фибрилляции предсердий (ФП)

становятся все более актуальными, особенно с учетом непрерывно продолжающегося увеличения распространенности данной аритмии и ее вклада в величину риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смерти [3], единства факторов развития и прогрессирования данных заболеваний, а также наличия многочисленных двусторонних патогенетических механизмов в рамках различных вариантов кардиоренального синдрома или континуума, ключевыми из которых являются гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция эндотелия, дефицит активных форм натрийуретических пептидов, хроническое системное воспаление и окислительный стресс [2, 4-8].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хроническая болезнь почек является одним из наиболее частых коморбидных заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий.
- Данные пациенты отличаются более высоким риском тромбоэмболических осложнений и кровотечений, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин.

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты с фибрилляцией предсердий и расчетной скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² характеризуются более высокой коморбидностью и частотой ишемического инсульта, инфаркта миокарда и внутримозговых кровоизлияний, а также неудовлетворительным процентом назначения им антикоагулянтной терапии, что требует оптимизации лечебно-диагностических алгоритмов и контроля за их выполнением.

Key messages

What is already known about the subject?

- Chronic kidney disease is one of the most common comorbidities in patients with atrial fibrillation.
- These patients have a higher risk of thromboembolic events and bleeding, cardiovascular and all-cause death.

What might this study add?

- Patients with atrial fibrillation and an estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/1,73 m² are characterized by a higher comorbidity and incidence of ischemic stroke, myocardial infarction and intracranial hemorrhage, as well as an unsatisfactory anti-coagulant therapy prescription rate, which requires optimization of diagnostic and treatment algorithms and monitoring their implementation.

Именно эти нарушения определяют существенно более высокую частоту ФП у пациентов с ХБП по сравнению с общепопуляционной, составляющую по данным эпидемиологических исследований ~20% в додиализную стадию и до 33% у лиц, получающих заместительную почечную терапию [6-8]. Более того, ХБП у пациентов с пароксизмальной ФП является одним из независимых предикторов рецидива аритмии после выполнения процедур катетерной абляции [9].

В то же время, у пациентов с ФП частота встречаемости ХБП также значительно выше и достигает 48-50% [8], при этом в ходе наблюдательных исследований достоверно установлен феномен ухудшения функции почек, заключающийся в ежегодном снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 1,0-3,7 мл/мин/1,73 м² [10].

Результаты российских регистров и ретроспективных исследований подтверждают высокую распространенность ХБП при ФП. В работе Мелехова А. В. и др. (2017) частота лиц с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² среди пациентов с ФП (n=505, мужчины 38,6%, средний возраст 73 года) составила 39,4% [11], в амбулаторном регистре РЕКУР-ФП (Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области; n=896, мужчины 48,6%, средний возраст 69 лет) ХБП I-V стадии выявлена в 48,8% случаев [12], а среди госпитализированных в кардиологический стационар пациентов с ФП по данным Чашкиной М. И. и др. (2020) рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² определялась у 27% лиц [13].

В свою очередь, данная коморбидность сопровождается увеличением риска тромбоэмболических

осложнений (ТЭО) и атеротромботических событий, а также частоты кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии (АКТ), что, несомненно, лежит в основе более высоких показателей сердечно-сосудистой и общей смертности в этой когорте пациентов [6, 7, 14, 15].

В исследовании Piccini J, et al. (2013) отношение рисков (ОР) ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с ФП возрастал на 12% при каждом снижении клиренса креатинина на 10 мл/мин [16]. Arnson Y, et al. (2020) показали увеличение частоты ИИ и кровотечений с 1,04 и 0,89 случая на 100 пациенто-лет при первой стадии ХБП до 3,72 и 4,91 случаев на 100-пациенто-лет соответственно при IV-V стадии заболевания [17]. По данным регистра ORBIT-AF (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) в течение 3 лет наблюдения частота крупных кровотечений составила 2,7% у пациентов без ХБП и 7,1% у лиц с ХБП IV-V стадии [18]. В случае ХБП III-V стадии по данным регистра GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation) ОР ИИ и системных эмболий составил 1,56 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,18-2,06), крупных кровотечений — 1,89 (95% ДИ: 1,36-2,61), смерти от всех причин — 1,82 (95% ДИ: 1,59-2,09) [19]. Результаты наблюдения в течение 2,7 лет за пациентами с ФП и ХБП, выписанными из стационара, демонстрируют увеличение ОР смерти от всех причин для лиц с II-V стадией ХБП по сравнению с лицами с первой стадией заболевания: 2,18, 2,62, 4,2 и 3,38, соответственно [20].

Следствием коморбидности ФП и ХБП в связи с изменением, в первую очередь, фармакокинетики

лекарственных препаратов, являются также проблемы, возникающие при проведении АКТ, связанные с ее более низкой эффективностью и более высокой частотой развития кровотечений [7, 14, 21]. В данном контексте особое значение приобретает анализ многочисленных патогенетических механизмов развития так называемой варфарин-ассоциированной нефропатии, лежащей в основе более быстрого снижения функции почек у пациентов с ХБП [7, 8, 21].

За исключением лиц с ФП и терминальной стадией ХБП, в отношении которых отсутствуют результаты рандомизированных клинических исследований с применением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), эти препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность по сравнению с варфарином в группах пациентов с наличием/отсутствием умеренного нарушения функции почек [7]. Более того, получены данные, свидетельствующие о меньшей вероятности прогрессирования почечной дисфункции на фоне длительной терапии ПОАК (ОР 0,67, 95% ДИ: 0,62-0,73) по сравнению с приемом варфарина или ацетилсалициловой кислоты [22].

В связи с этим особенно актуальными становятся вопросы оптимизации риск-стратификации ТЭО, атеротромботических событий и геморрагических осложнений, тактики АКТ с целью повышения ее эффективности и безопасности, алгоритмов профилактики сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического генеза, а также разработки нефропротективных стратегий для снижения темпов прогрессирования нарушения функции почек у пациентов с ФП [2, 6-8], решение которых должно базироваться как на результатах проспективных рандомизированных исследований, так и на тщательном анализе данных реальной клинической практики.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка клинических характеристик пациентов с ФП в зависимости от фильтрационной функции почек на основании ретроспективного анализа данных в отдельных субъектах РФ.

Материал и методы

Информация о пациентах с ФП взята из платформы прогнозной аналитики "Webiomed", содержащей деперсонифицированные формализованные данные, полученные методом сплошной выборки с помощью различных технологий извлечения информации [23] из электронных медицинских карт 4861948 пациентов в возрасте ≥ 18 лет, находившихся на амбулаторном и/или стационарном обследовании и лечении в медицинских организациях 6 субъектов РФ (Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Республика Карелия, Республика Саха (Якутия), Пермский край, Ямало-Ненецкий автономный округ) в период с 2016 по 2019гг.

База данных для выполнения ретроспективного анализа содержала информацию о 80775 пациентах с ФП,

в отношении которых имелась информация об уровнях креатинина крови. С учетом вышеуказанной методологии формирования выборки необходимость получения информированного добровольного согласия отсутствовала.

На основании минимального из имеющихся у каждого пациента значений креатинина крови была вычислена рСКФ (уравнение CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в модификации 2011г) [24]. Доступными для анализа стали данные о возрасте, поле, риске ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП), наличии/отсутствии диагнозов артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа, подагры, хронической сердечной недостаточности (ХСН), симптомного атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК), сведения о перенесенном ИИ, внутримозговом кровоизлиянии (ВЧК), инфаркте миокарда (ИМ) левого желудочка, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также назначении АКТ, в т.ч. ПОАК. Высоким трактовался риск ТЭО в случае наличия по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин.

Дизайн исследования предусматривал выделение на первом этапе двух групп пациентов в зависимости от рСКФ: ≥ 60 и < 60 мл/мин/1,73 м². В последующем группа лиц с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была разделена на две подгруппы: рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² и рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². В каждой из трех подгрупп пациентов клинические характеристики дополнительно анализировались среди мужчин и женщин.

Статистическая обработка выполнена в программе Statistica 10. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась критериями Шапиро-Уилка и Шапиро-Франка. Сравнение подгрупп осуществлялось с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона. Величина порогового уровня статистической значимости (p) принята как 0,01.

Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Результаты

В общей выборке пациентов с ФП (n=80775, мужчины 42,5%) средний возраст составил 70,0 $\pm$ 14,3 лет, средний риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc — 3,6 $\pm$ 1,8 балла. Высоким риском ТЭО характеризовались 65119 (80,6%) человек, 7268 (9,0%) пациентов перенесли ИИ, 697 (0,9%) — ВЧК, 7955 (9,8%) — ИМ, 1003 (1,2%) — ТЭЛА. Диагноз АГ имели 67295 (83,3%), СД 2 типа — 18117 (22,4%), подагры — 1635 (2,0%), ХСН — 20055 (24,8%), симптомного ААНК — 9824 (12,2%) лиц. В 33051 (40,9%) случае была назначена АКТ, в т.ч. в 16773 (20,8%) случаях

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с ФП в зависимости от величины рСКФ ($M \pm SD$, %)

Параметр	рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² (n=45128)	рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ² (n=35647)
Возраст, лет	75,4±10,9**	63,0±15,2
Мужчины, %	35,3**	51,6
АГ, %	90,1**	74,7
СД 2 типа, %	27,5**	16,0
Подагра, %	2,6**	1,3
ХСН, %	29,6**	18,8
ИИ, %	10,9**	6,5
ВЧК, %	1,0*	0,7
ТЭЛА, %	1,6**	0,7
ИМ, %	11,5**	7,7
ААНК, %	14,5**	9,2
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4,2±1,6**	2,8±1,6
Пациенты с высоким риском ТЭО, %	92,3**	65,9
АКТ, %	47,0**	33,2
АКТ ПОАК, %	24,2**	16,4

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$. ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВЧК — внутричерепное кровоизлияние, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

Таблица 2

Сравнительный анализ клинических характеристик подгрупп мужчин и женщин с ФП в зависимости от выраженности снижения рСКФ ($M \pm SD$, %)

Параметр	Мужчины		Женщины	
	рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² (n=12580)	рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (n=3363)	рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² (n=22632)	рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (n=6553)
Возраст, лет	72,5±10,6	73,1±12,1*	76,4±10,4	79,0±10,6**
АГ, %	87,9	85,8*	91,7	91,3
СД 2 типа, %	22,7	22,8	28,5	36,0**
Подагра, %	3,9	6,2**	1,3	2,9**
ХСН, %	29,5	32,6**	27,3	36,3**
ИИ, %	10,2	12,2*	10,1	14,6**
ВЧК, %	1,1	1,5	0,8	1,2**
ТЭЛА, %	1,8	2,8**	1,2	2,3**
ИМ, %	15,9	16,6	8,0	12,9**
ААНК, %	19,1	20,6	11,0	14,6**
АКТ, %	49,8	45,9**	45,3	48,1**
АКТ ПОАК, %	24,7	21,8**	23,9	25,4

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$. ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВЧК — внутричерепное кровоизлияние, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ПОАК (дабигатраном, или аписабаном, или ривароксабаном), при этом среди пациентов с высоким риском ТЭО процент назначения антикоагулянтов (ПОАК) составил 45,6% (22,7%).

45128 (55,9%) пациентов характеризовались рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², из них у 35212 (78%) лиц рСКФ была в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м², у 9916 (22%) — <30 мл/мин/1,73 м².

В таблице 1 представлены клинические характеристики подгрупп, выделенных на основании пороговой величины рСКФ 60 мл/мин/1,73 м². Пациенты с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² были старше и имели более высокий риск ТЭО. В данной подгруппе отмечалась более высокая частота наличия АГ, СД 2 типа, подагры, ХСН и симптомного ААНК. По сравнению с лицами с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²

Таблица 3

Количество пациентов и доля лиц с высоким риском ТЭО в подгруппах, выделенных на основании половозрастных диапазонов и в соответствии с величиной рСКФ (n, %) (референсный диапазон рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²)

Подгруппы пациентов	Диапазоны величин рСКФ, мл/мин/1,73 м ²		
	≥ 60	30-59	< 30
Мужчины, n			
≤ 64 лет	9335	2662	712
65-74 лет	6067	4756	1114
≥ 75 лет	3003	5162	1537
Доля мужчин с высоким риском ТЭО, %			
≤ 64 лет	41,3	62,4**	61,5**
65-74 лет	92,5	95,2**	94,9*
≥ 75 лет	100	100	100
Женщины, n			
≤ 64 лет	7863	2755	569
65-74 лет	5209	6910	1451
≥ 75 лет	4170	12967	4533
Доля женщин с высоким риском ТЭО, %			
≤ 64 лет	24,7	47,5**	60,6**
65-74 лет	94,1	96,9**	97,0**
≥ 75 лет	100	100	100

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбэмболические осложнения.

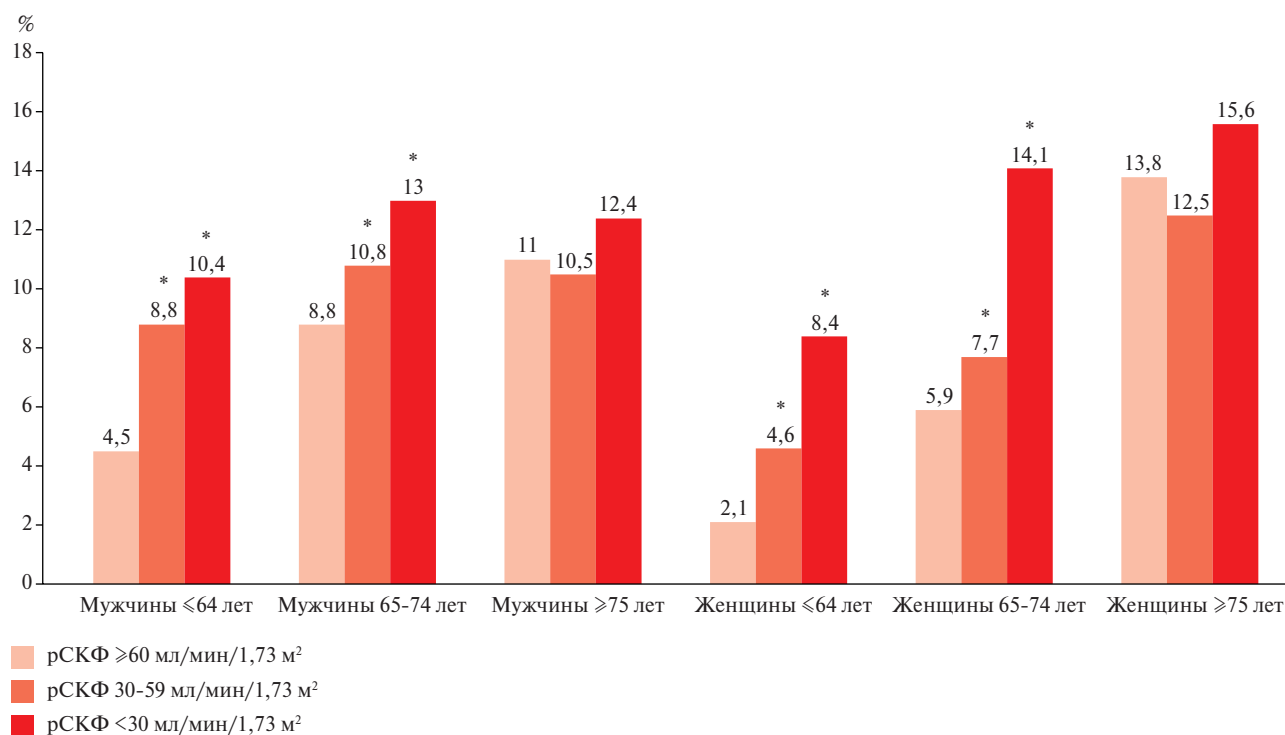


Рис. 1 Частота ИИ у пациентов с ФП в зависимости от рСКФ в разных половозрастных группах (референсный диапазон рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²).

Примечание: * — $p < 0,001$.

вышеуказанные пациенты чаще переносили ИИ, ВЧК, ИМ и ТЭЛА, также им чаще назначалась АКТ, в т.ч. ПОАК. Показатель отношения шансов (ОШ) по частоте ИИ составил 1,75 (95% ДИ: 1,67-1,85), по частоте ВЧК — 1,28 (95% ДИ: 1,1-1,5), по частоте ИМ — 1,56 (95% ДИ: 1,40-1,64).

Учитывая соотношение мужчин и женщин среди лиц с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (35,3 и 64,7%, соответственно), а также значительные различия между ними по возрасту ($72,6 \pm 10,9$ и $77,0 \pm 10,5$ лет, $p < 0,001$), сравнительный анализ между подгруппами пациентов с рСКФ 30-59 и < 30 мл/мин/1,73 м²

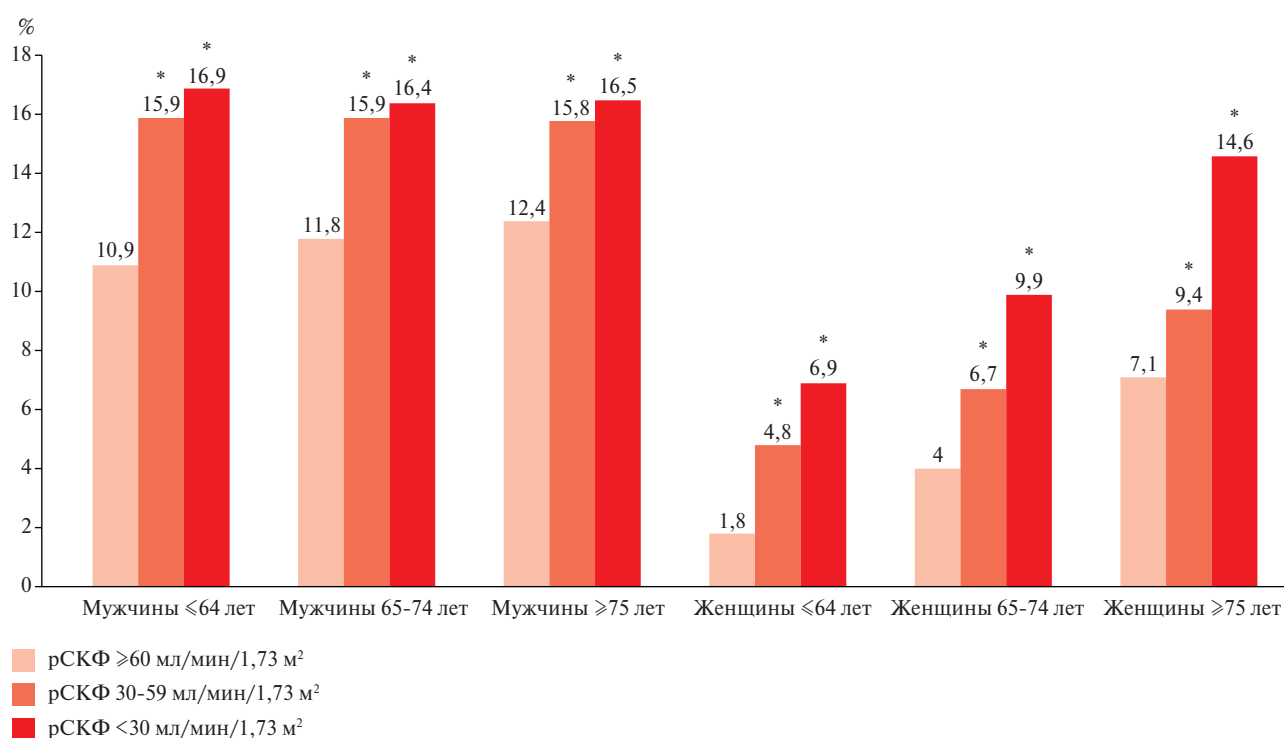


Рис. 2 Частота ИМ левого желудочка у пациентов с ФП в зависимости от pСКФ в разных половозрастных группах (референсный диапазон pСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²).

Примечание: * — p<0,001.

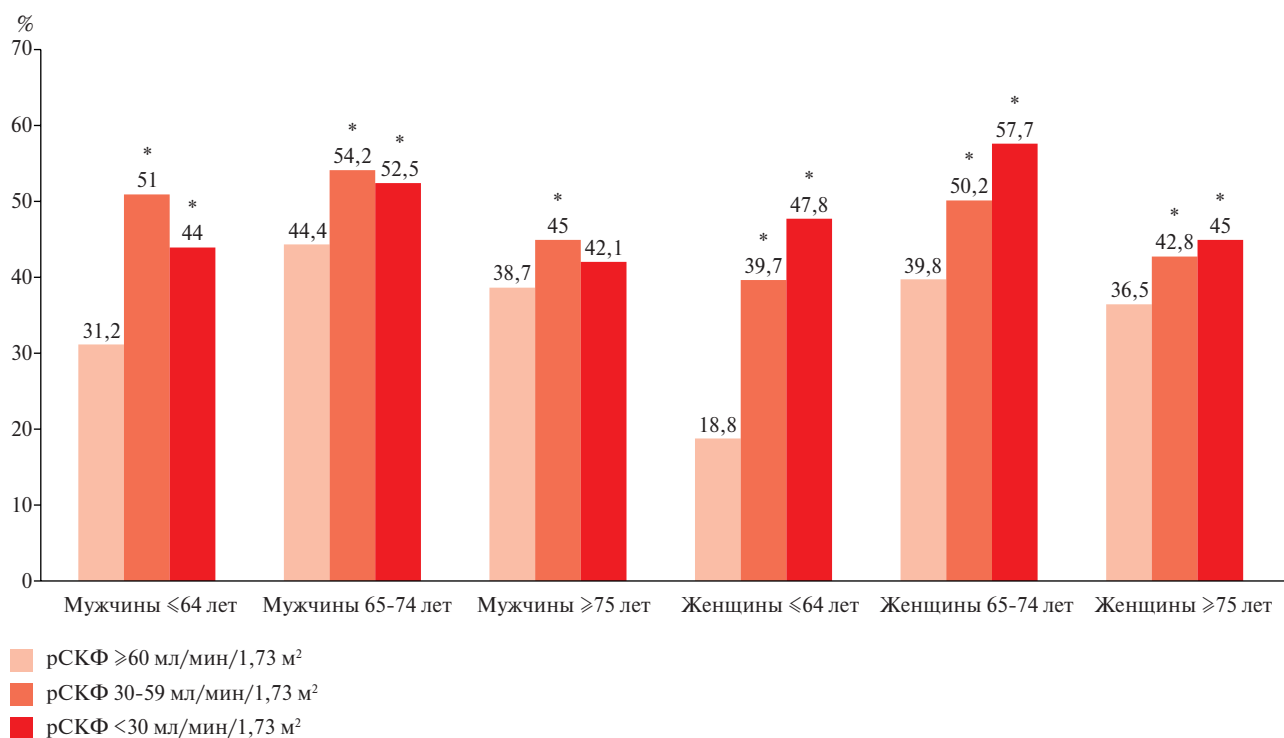


Рис. 3 Частота назначения АКТ пациентам с ФП в зависимости от pСКФ в разных половозрастных группах (референсный диапазон pСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²).

Примечание: * — p<0,001.

был проведен отдельно среди мужчин и женщин (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, и мужчины, и женщины с pСКФ <30 мл/мин/1,73 м² были старше, чаще

переносили ИИ и ТЭЛА, характеризовались более высокой частотой ХСН и подагры. Показатель ОШ по частоте ИИ составил у мужчин 1,22 (95% ДИ: 1,08-1,37), у женщин — 1,53 (95% ДИ: 1,41-1,65).

У женщин с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² выявлена более высокая частота СД 2 типа, симптомного ААНК и перенесенных ИМ (ОШ 1,71 (95% ДИ: 1,56-1,86)) и ВЧК (ОШ 1,61 (95% ДИ: 1,23-2,11)), им чаще назначалась АКТ по сравнению с пациентками с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м². Обратная ситуация в отношении частоты назначения АКТ выявлена при сравнении подгрупп мужчин.

Для исключения значимого влияния возраста с учетом показанных возрастных различий между подгруппами с выбранными диапазонами рСКФ, частота ИИ, ИМ и назначения АКТ в зависимости от величины анализируемого показателя была определена у мужчин и женщин отдельных возрастных диапазонов: ≤ 64 , 65-74 и ≥ 75 лет. Данные возрастные диапазоны были выделены в соответствии с вкладом каждого из них в величину риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Количество мужчин и женщин каждого возрастного диапазона, в т.ч. с высоким риском ТЭО, в подгруппах, выделенных в соответствии с величиной рСКФ, представлено в таблице 3.

На рисунках 1, 2 отражены результаты сравнительного анализа частоты ИИ и ИМ соответственно в разных половозрастных подгруппах в зависимости от диапазона величин рСКФ. Среди мужчин и женщин с рСКФ 30-59 и <30 мл/мин/1,73 м² в возрастных диапазонах ≤ 64 и 65-74 лет выявлена статистически значимая более высокая частота перенесенных ССС по сравнению с пациентами с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Для мужчин и женщин возрастной группы ≥ 75 лет аналогичные статистически значимые различия выявлены только в отношении частоты ИМ.

Кроме того, в подгруппах женщин всех возрастных диапазонов частота ИИ была статистически значимо выше у лиц с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентками с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м². В отношении частоты ИМ аналогичные статистически значимые различия были выявлены среди женщин возрастных диапазонов 65-74 и ≥ 75 лет.

На рисунке 3 представлены результаты сравнительного анализа частоты назначения АКТ в различных половозрастных подгруппах в зависимости от диапазона величин рСКФ. Во всех половозрастных подгруппах (за исключением мужчин в возрасте ≥ 75 лет с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) данный показатель был статистически значимо выше у лиц с рСКФ 30-59 и <30 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

Частота ВЧК у пациентов, которым назначался варфарин, по сравнению с лицами, получавшими ПОАК, была статистически значимо выше в подгруппе с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² (1,1 vs 0,7%, $p < 0,01$), наблюдалась тенденция к более высокой частоте ВЧК у пациентов, получавших варфарин, в подгруппе с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (2,0 vs 1,1%, $p > 0,01$). При этом статистически значимых разли-

чий по частоте ИИ не было выявлено ($p > 0,05$): 10,8 vs 11,2% и 16,5 vs 14,5%, соответственно.

Обсуждение

Оценка нарушения функции почек у пациентов с ФП в РФ в контексте ее ассоциации с частотой различных сердечно-сосудистых осложнений и назначения АКТ доступна для анализа в ограниченном числе наблюдательных исследований и регистров. Доля пациентов с ФП и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² в выполненном нами исследовании составила 55,9%, что превышает аналогичный показатель в работах Мелехова А.В. и др. (2017) [11], Чашкиной М.И. и др. (2020) [13] и регистре РЕКУР-ФП [12]. Безусловно, разные частоты наличия значимого стойкого снижения рСКФ у лиц с ФП в исследованиях могут быть объяснены различиями среднего возраста пациентов и распространенности других коморбидных состояний/заболеваний, являющихся факторами риска ее развития. Вместе с тем, в качестве одного из ограничений данного анализа следует отметить возможность гипердиагностики ХБП вследствие включения в данную подгруппу лиц со снижением рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² на протяжении <3 мес.

Показанная нами более высокая частота АГ, СД 2 типа, подагры, ХСН и симптомного ААНК у пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с лицами с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² отражает роль конкретных заболеваний, а также процессов, следствием которых они являются, в развитии и прогрессировании стойкого нарушения функции почек. Вместе с тем, ранее доказанный, независимый от других факторов, вклад ХБП в риск развития тромбоэмболических и атеротромботических событий, а также геморрагических осложнений, в т.ч. при ФП [2, 6, 7, 25], может служить объяснением более высокой частоты перенесенных ИИ, ИМ, ТЭЛА и ВЧК пациентами с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с лицами с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², что оказалось сопоставимым с результатами ранее выполненных регистровых и наблюдательных исследований [11, 16-19]. В связи с этим не противоречащей является и более высокая частота ССС (ИИ, ИМ, ТЭЛА) и геморрагических осложнений (ВЧК) у пациентов с ФП и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² по сравнению с лицами с ФП и умеренным нарушением функции почек. При этом в качестве другого ограничения данного исследования, определяемого его ретроспективным характером и спецификой формирования выборки, следует отметить отсутствие возможности установления причинно-следственной связи между снижением рСКФ и анализируемыми ССС и геморрагическими осложнениями, а также последовательности их возникновения по отношению ко времени возникновения как ФП, так и снижения рСКФ.

Анализ частоты ИИ в половозрастных подгруппах пациентов с ФП в зависимости от диапазона рСКФ выявил статистически значимые различия у мужчин и женщин в возрасте ≤ 64 и 65-74 лет, выражающиеся в более высокой частоте события у лиц с рСКФ 30-59 и < 30 мл/мин/1,73 м². Вполне возможно, эти результаты могут свидетельствовать об утрате независимого от других факторов вклада стойкого снижения функции почек в риск ТЭО в более старших возрастных диапазонах, вместе с тем они подчеркивают целесообразность оптимизации риск-стратификации ТЭО у пациентов с ФП в случае наличия по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 балла у мужчин и 2 баллов у женщин для последующего изменения алгоритма назначения АКТ [26]. Подтверждением актуальности данного направления исследований являются результаты валидации модели прогнозирования ТЭО, включившей клиренс креатинина, что позволило повысить точность риск-стратификации событий на 6,2% по сравнению со шкалой CHA₂DS₂-VASc [16].

Результаты сравнительного анализа частоты ИМ в зависимости от диапазона рСКФ, демонстрирующие более высокую частоту события во всех половозрастных подгруппах при рСКФ 30-59 и < 30 мл/мин/1,73 м² по сравнению с лицами с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², подчеркивают целесообразность профилактики не только ТЭО, но и атеротромботических событий в данной когорте пациентов, заключающуюся среди прочих аспектов в достижении соответствующих целевых уровней холестерина на липопротеинов низкой плотности [25].

Частота назначения АКТ в данной выборке пациентов с ФП и высоким риском ТЭО составила 45,6%, ПОАК назначались только в половине случаев, вместе с тем эти показатели должны оцениваться как в контексте временного диапазона проведения исследования (2016-2019гг) и региональных различий между отдельными субъектами РФ, так и с учетом методологии получения информации, которая в данном исследовании, вероятно, наиболее точно отражает ситуацию в реальной клинической практике, касающуюся анализируемого аспекта ведения пациентов с ФП. В качестве сравнения приводим результаты исследования Мареева Ю. В. и др. (2022), в котором по состоянию на 2017г частота назначения АКТ пациентам с ФП в случае высокого риска ТЭО составила 23,9% [27].

При сравнении частоты назначения АКТ в зависимости от диапазона рСКФ пациенты с ФП и рСКФ 30-59 или < 30 мл/мин/1,73 м² во всех половозрастных подгруппах (за исключением мужчин в возрасте ≥ 75 лет с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) достоверно чаще получали антикоагулянты, что в целом соответствовало результатам различных регистровых исследований. Так, в регистре GARFIELD-

AF (2013-2016гг) АКТ также назначалась чаще пациентам с ФП при наличии ХБП (73,7 vs 69,1%), а в случае использования варфарина различия были более существенными (40,5 vs 33,5%) [19]. По данным Чашкиной М. И. и др. (2020) АКТ назначалась 89% госпитализированным пациентам с ФП и рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², в 53% случаях она осуществлялась ПОАК (2016-2017гг) [13].

В случае же сравнения показателя между подгруппами с рСКФ 30-59 и < 30 мл/мин/1,73 м² обращает на себя внимание разнонаправленная ситуация у мужчин и женщин: выявлена более высокая частота назначения АКТ у женщин с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (48,1 vs 45,3%, $p < 0,001$) и, наоборот, более низкая у мужчин (45,9 vs 49,8%, $p < 0,001$).

В связи с этим следует отметить зачастую противоречивые данные различных проспективных исследований и их метаанализов в отношении эффективности и безопасности АКТ у пациентов с ФП и рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² как при сравнении ее с плацебо, так и при сравнении варфарина с ПОАК, которые, в свою очередь, разрешены к применению только при клиренсе креатинина ≥ 15 мл/мин [7, 21]. Для решения данной проблемы необходимо проведение тщательно спланированных исследований, а в реальной клинической практике в настоящее время при назначении АКТ пациенту с ФП и рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² требуется персонифицированный подход с учетом всех факторов риска кровотечений [5].

Наконец, показанная статистически значимая более высокая частота ВЧК при сопоставимой частоте ИИ у пациентов с ФП и рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м², получавших варфарин, по сравнению с лицами, находившимися на терапии ПОАК, соответствует результатам ранее выполненных зарубежных и отечественных исследований [28, 29]. Malhotra K, et al. (2019) в рамках систематического обзора 15 исследований отметили снижение относительного риска (relative risk, RR) ВЧК (0,43, 95% ДИ: 0,33-0,56) и крупных кровотечений (0,77, 95% ДИ: 0,66-0,90) у пациентов с ФП и ХБП на фоне терапии ПОАК по сравнению с варфарином, которые оставались значимыми после учета других факторов риска [28]. В работе Чашкиной М. И. и др. (2020) показана меньшая частота малых клинически значимых и больших кровотечений по шкале ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) в течение 18 мес. наблюдения у пациентов с ФП и рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² на фоне терапии ПОАК по сравнению с варфарином (10,9 vs 27,7%, $p = 0,03$) [29].

Эти факты с учетом более медленной скорости прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ФП при назначении ПОАК по сравнению с варфарином [23] являются убедительным аргументом для их приоритетного назначения в допу-

стимых инструкциями к препаратам диапазонов клиренса креатинина.

Заключение

Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о значительной доле пациентов с ФП и стойким нарушением функции почек в реальной клинической практике, что определяет необходимость ее обязательной динамической оценки. Такие пациенты характеризуются большей коморбидностью, более высокой частотой ТЭО, атеротромботических и геморрагических осложнений по сравнению с пациентами с ФП и рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², при этом процент назначения им АКТ по состоянию на 2016–2019 гг. в отдельных субъектах РФ был неудовлетворительным.

Данные факты подчеркивают необходимость дальнейшей оптимизации прогнозирования риска ТЭО и кровотечений, тактики АКТ в контексте повышения ее эффективности и безопасности, алгоритмов профилактики атеротромботических осложнений, а также разработки нефропротективных

стратегий для снижения темпов прогрессирования нарушения функции почек в данной когорте пациентов.

Среди последних, кроме приоритета ПОАК при назначении АКТ в допустимых диапазонах клиренса креатинина, следует отметить рассмотрение вопроса о назначении препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [30].

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Литература/References

- Hill N, Fatoba S, Oke J, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
- Obrezan AG, Zemchenkov AY. Chronic Kidney Disease as Basis of High Thrombotic and Bleeding Risk in Patients with Atrial Fibrillation: Place of Oral Anticoagulants. *Kardiologiya*. 2018;58(4):60-70. (In Russ.) Обрезан А.Г., Земченков А.Ю. Хроническая болезнь почек как основа повышенного риска развития геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: место пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2018;58(4):60-70. doi:10.18087/cardio.2018.4.10111.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Mukhin NA, Glybochko PV, Svistunov AA, et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum. *Ter Arkh*. 2016;88(6):4-8. (In Russ.) Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):4-8. doi:10.17116/terarkh20168864-8.
- Melekhov AV, Dadashova EF, Nikitin IG. Impaired kidney function in patients with atrial fibrillation: practical aspects. *Kardiologiya*. 2018;58(S1):4-11. (In Russ.) Мелехов А.В., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г. Нарушение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: практические аспекты. *Кардиология*. 2018;58(S1):4-11. doi:10.18087/cardio.2427.
- Turakhia M, Blankestijn P, Carrero J, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Controversies Conference. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2019;23(2):18-40. (In Russ.) Турахия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х.Х. и др. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. *Нефрология*. 2019;23(2):18-40. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40.
- Kobalava ZD, Lazarev PV, Vatsik MV. New aspects of anticoagulant therapy in atrial fibrillation in patients with renal dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4175. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Вацик М.В. Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4175. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4175.
- Novikova TN. Features of anticoagulant therapy of atrial fibrillation in combination with impaired renal function. *Kardiologiya*. 2021;61(10):81-8. (In Russ.) Новикова Т.Н. Особенности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в сочетании с нарушением функции почек. *Кардиология*. 2021;61(10):81-8. doi:10.18087/cardio.2021.10.n1767.
- Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Cardiol J*. 2014;21(1):89-95. doi:10.5603/CJ.a2013.0116.
- Ravera M, Bussalino E, Fusaro M, et al. Systematic DOACs oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: the nephrologist's perspective. *J Nephrol*. 2020;33(3):483-95. doi:10.1007/s40620-020-00720-5.
- Melekhov AV, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Practice of managing patients with atrial fibrillation: A real situation as exemplified by the Moscow Registry of 2009–2015. *Russian Heart J*. 2017;16(1):73-80. (In Russ.) Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. и др. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009–2015 гг. *Сердце: Журнал Для Практикующих Врачей*. 2017;16(1):73-80. doi:10.18087/rhj.2017.1.2296.

12. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):733-40. (In Russ.) Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):733-40. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
13. Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. Kardiologiia. 2020;60(2):41-6. (In Russ.) Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология. 2020;60(2):41-6. doi:10.18087/cardio.2020.2.n823.
14. Zagidullin NS, Davtyan PA. Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4676. (In Russ.) Загидуллин Н.Ш., Давтян П.А. Особенности антикоагуляции при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4676. doi:10.15829/1560-4071-2021-4676.
15. Sarnak M, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1823-38. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
16. Piccini J, Stevens S, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
17. Arnsen Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Cardiology. 2020;145(3):178-86. doi:10.1159/000504877.
18. Washam J, Holmes D, Thomas L, et al. Pharmacotherapy for atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: Insights from ORBIT-AF. J Am Heart Assoc. 2018;7(18):e008928. doi:10.1161/JAHA.118.008928.
19. Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand J, et al. Management and 1-Year Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results from the Prospective GARFIELD-AF Registry. J Am Heart Assoc. 2019;8(3):e010510. doi:10.1161/JAHA.118.010510.
20. Liampas E, Kartas A, Samaras A, et al. Renal function and mortality in patients with atrial fibrillation. Journal of Cardiovascular Medicine. 2022;23(7):430-8. doi:10.2459/JCM.0000000000001308.
21. Kobalava ZD, Shavarov AA. Nuances in Anticoagulation Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. Kardiologiia. 2018;58(10):59-70. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А. Нюансы антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(10):59-70. doi:10.18087/cardio.2018.10.10185.
22. Zhang C, Gu Z, Ding Z, et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. Thromb Res. 2019;174:16-23. doi:10.1016/j.thromres.2018.12.010.
23. Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. Real-World Data & Evidence. 2022;2(2):8-20. (In Russ.) Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательство. 2022;2(2):8-20. doi:10.37489/2782-3784-myrd-13.
24. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
25. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R, et al. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(17):2211-5. doi:10.1093/eurjpc/zwac186.
26. Baranova EI, Pavlova VA, Ionin VA, et al. Atrial fibrillation and CHA₂DS₂VASc score of 1 — is there a problem in clinical practice? Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3738. (In Russ.) Баранова Е.И., Павлова В.А., Ионин В.А. и др. Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA₂DS₂VASc — существует ли проблема в клинической практике? Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3738. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738.
27. Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2022;62(4):12-9. (In Russ.) Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997.
28. Malhotra K, Ishfaq M, Goyal N, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2019;92(21):2421-31. doi:10.1212/WNL.0000000000007534.
29. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. Kardiologiia. 2020;60(11):94-100. (In Russ.) Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94-100. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
30. Kuzmin OB, Belyanin VV, Buchneva NV, et al. Sodium and glucose cotransporter type 2 inhibitors: a new class of drugs for the treatment of diabetic and non-diabetic nephropathy. Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(4):33-41. (In Russ.) Кузьмин О.Б., Белянин В.В., Бучнева Н.В. и др. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа: новый класс лекарственных средств для лечения диабетической и недиабетической нефропатии. Нефрология. 2021;25(4):33-41. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-4-33-41.

Диагностическая значимость миокардиальной и мультимодальной контрастной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий при стабильной стенокардии

Корецкий С. Н.¹, Миргородская О. В.², Васюк Ю. А.³, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить диагностическую значимость миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии (МКСЭ) и мультимодальной контрастной стресс-эхокардиографии (ММСЭ) с дозированной физической нагрузкой в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) без нарушения регионарной сократимости (НРЭС) левого желудочка в покое.

Материал и методы. МКСЭ и ММСЭ были проведены 61 пациенту с подозрением или стабильным течением ИБС; средний возраст 62,9±8,9 лет. Всем пациентам была выполнена коронарная ангиография. При МКСЭ в режиме миокардиального контрастирования проводилась оценка перфузии и регионарной сократимости. При ММСЭ в режимах миокардиального и полостного контрастирования проводилась диагностика НРЭС. Оценивалась чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия для положительных (ОП+) и отрицательных (ОП-) результатов МКСЭ и ММСЭ в сравнении с коронарной ангиографией.

Результаты. Чувствительность МКСЭ с оценкой перфузии была 82% (доверительный интервал 67-92%) при специфичности 70% (35-92%), ОП+ — 2,74, ОП- — 0,26. Чувствительность МКСЭ с оценкой перфузии и НРЭС 67% (50-81%) при специфичности 90% (65-99%), ОП+ — 6,67, ОП- — 0,37. Чувствительность МКСЭ с оценкой НРЭС 74% (58-87%) при специфичности 90% (56-98%), ОП+ — 7,4, ОП- — 0,28. Чувствительность ММСЭ в режиме полостного и миокардиального контрастирования 72% (55-85%) при специфичности 90% (56-99%), ОП+ — 7,18, ОП- — 0,31.

Заключение. МКСЭ с оценкой НРЭС и ММСЭ имеют диагностически важное значение в выявлении ИБС, положительный результат которых увеличивает посттестовую вероятность гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. Положительный результат МКСЭ с дозированной физической нагрузкой с изолированной оценкой перфузии не влияет диагностически значимо на посттестовую вероятность ИБС.

Ключевые слова: миокардиальная, мультимодальная контрастная стресс-эхокардиография, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, дозированная физическая нагрузка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/02-2023

Рецензия получена 14/03-2023

Принята к публикации 03/04-2023



Для цитирования: Корецкий С. Н., Миргородская О. В., Васюк Ю. А., Драпкина О. М. Диагностическая значимость миокардиальной и мультимодальной контрастной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий при стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3540. doi:10.15829/1728-8800-2023-3540. EDN OKREBC

Diagnostic significance of myocardial and multimodal contrast exercise stress echocardiography in the detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis in stable angina pectoris

Koretsky S. N.¹, Mirgorodskaya O. V.², Vasyuk Yu. A.³, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Research Institute of Health Organization and Informatization. Moscow; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the diagnostic significance of myocardial contrast stress echocardiography (MCSE) and multimodal contrast stress echocardiography (MMSE) with dosed exercise in detecting hemodynamically significant coronary artery stenosis in patients with stable

coronary heart disease (CAD) without impaired regional left ventricular contractility at rest.

Material and methods. MCSE and MMSE were performed in 61 patients with suspected or stable CAD (mean age, 62,9±8,9 years). All

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: snkoretsky@mail.ru

[Корецкий С. Н. — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, доцент кафедры профилактической кардиологии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Миргородская О. В. — к.м.н., в.н.с. отдела общественного здоровья и демографии, ORCID: 0000-0002-4327-148X, Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, ученый секретарь, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им А. И. Евдокимова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2913-9797, Драпкина О. М. — директор, академик РАН, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

patients underwent coronary angiography. During MCSE, perfusion and regional contractility were assessed. With MMSE, regional contractility was assessed. Sensitivity, specificity, and positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratios for MCSE and MMSE were assessed in comparison with coronary angiography.

Results. The sensitivity of MCSE with perfusion assessment was 82% (CI, 67-92%) with specificity of 70% (35-92%), LR+ — 2,74, LR- — 0,26. Sensitivity of MCSE with assessment of perfusion and regional contractility was 67% (50-81%) with specificity of 90% (65-99%), LR+ — 6,67, LR- — 0,37. The sensitivity of MCSE with an estimate of regional contractility of 74% (58-87%) with a specificity of 90% (56-98%), LR+ — 7,4, LR- — 0,28. The sensitivity of MMSE in the mode of cavitory and myocardial contrasting was 72% (55-85%) with a specificity of 90% (56-99%), LR+ — 7,18, LR- — 0,31.

Conclusion. MCSE with an assessment of regional contractility and MMSE are of diagnostic importance in the detection of CAD, a positive result of which increases the post-test probability of hemodynamically significant coronary artery stenosis. A positive result of MCSE with dosed exercise with isolated perfusion assessment does not have a diagnostically significant effect on the post-test probability of CAD.

Keywords: myocardial, multimodal contrast stress echocardiography, coronary artery disease, stable exertional angina, dosed exercise.

Relationships and Activities: none.

Koretsky S. N.* ORCID: 0000-0001-6009-5775, Mirgorodskaya O. V. ORCID: 0000-0002-4327-148X, Vasyuk Yu. A. ORCID: 0000-0003-2913-9797, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: snkoretskiy@mail.ru

Received: 22/02-2023

Revision Received: 14/03-2023

Accepted: 03/04-2023

For citation: Koretsky S. N., Mirgorodskaya O. V., Vasyuk Yu. A., Drapkina O. M. Diagnostic significance of myocardial and multimodal contrast exercise stress echocardiography in the detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3540. doi:10.15829/1728-8800-2023-3540. EDN OKREBC

в/в — внутривенно, ДИ — доверительный интервал, ДФН — дозированная физическая нагрузка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), КАГ — коронарная ангиография, КСЭ — стресс-эхокардиография в режиме полостного контрастирования, КП — контрастный препарат, ЛЖ — левый желудочек, МИ — механический индекс, МКСЭ — миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография, МКЭ — миокардиальная контрастная эхокардиография, ММСЭ — мультимодальная контрастная стресс-эхокардиография, НРс — нарушение регионарной сократимости, ОП+ — отношение правдоподобия для положительных результатов теста, ОП- — отношение правдоподобия для отрицательных результатов теста, ПКЭ — полостная контрастная эхокардиография, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, УЗ — ультразвуковая(-ой), ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, flash — мгновенное разрушение контрастного препарата, flash-replenishment — эхокардиографический протокол оценки перфузии миокарда по времени восстановления контрастирования после Flash.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Для оценки регионарной сократимости левого желудочка используется полостное контрастирование при исходной неудовлетворительной визуализации ≥ 2 сегментов.
- Миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) — метод диагностики ишемической болезни сердца, основанный на УЗ оценке нарушения перфузии левого желудочка.

Что добавляют результаты исследования?

- Разработана методика мультимодальной контрастной стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой для диагностики ишемии миокарда у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца.
- Показано диагностическое значение мультимодальной контрастной стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой у пациентов со стабильной стенокардией в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий в сравнении с инвазивной коронарной ангиографией.

Key messages

What is already known about the subject?

- To assess the regional left ventricular contractility, contrast is used with an initial unsatisfactory visualization of ≥ 2 segments.
- Myocardial contrast stress echocardiography (stress echocardiography) is a method for diagnosing coronary artery disease based on an ultrasound assessment of left ventricular perfusion disorders.

What might this study add?

- A method of multimodal contrast stress echocardiography with dosed exercise was developed for the diagnosis of myocardial ischemia in patients with a stable coronary artery disease.
- The diagnostic value of multimodal contrast stress echocardiography with dosed exercise in patients with stable angina in detecting hemodynamically significant coronary artery stenosis was shown in comparison with invasive coronary angiography.

Введение

Многие годы двухмерная серошкальная ультразвуковая (УЗ) оценка регионарной сократимости левого желудочка (ЛЖ) на фоне дозированной

физической нагрузки (ДФН) оставалась основным неионизирующим методом диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. При признанной диагностической значимости и доступности

стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с ДФН в рутинном В-режиме имеет критически важные ограничения при стабильной ИБС с высокой степенью коморбидности [2]. Одним из них является зависимость от качества УЗ двухмерного серошкального изображения миокарда ЛЖ, которое существенно ухудшается на фоне эмфиземы легких и ожирения [3]. В свою очередь часть пациентов в силу физических ограничений не может выполнить субмаксимальный нагрузочный тест. Альтернативой этому может стать использование в качестве стресс-агента фармакологической пробы. У добутамина в этом качестве имеется большой перечень противопоказаний, а внутривенная форма дипиридамола, хотя имеет меньше ограничений, в настоящее время недоступна [1]. Оптимальным путем улучшения диагностических возможностей стресс-ЭхоКГ остается изучение преимуществ и ограничений современных режимов визуализации сердца, одним из которых является контрастное усиление на фоне ДФН [4, 5]. Согласно современным клиническим рекомендациям, полостное контрастирование улучшает диагностику нарушения регионарной сократимости (НРЕС) ЛЖ и обычно применяется на фоне плохой визуализации левых отделов сердца [6]. При ишемии миокарда дефект перфузии появляется раньше НРЕС и позволяет диагностировать ИБС с помощью современных методов неинвазивной визуализации [7]. Для выявления нарушения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с подозрением или стабильным течением ИБС широко используется однофотонная эмиссионная компьютерная томография с физической нагрузкой, но она сопряжена с лучевой нагрузкой на пациента [8]. Миокардиальная контрастная эхокардиография (МКЭ) с очень низким механическим индексом (МИ) также позволяет диагностировать нарушение перфузии миокарда [9]. Усовершенствование методики УЗ контрастной визуализации миокарда может улучшить диагностические возможности миокардиальной контрастной стресс-ЭхоКГ (МКСЭ). Учитывая сохраняющийся в Российской Федерации высокий уровень смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, для успешной реализации мер вторичной профилактики в рамках стратегии высокого риска, в условиях реализации мероприятий национального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", представляется актуальной разработка методики ранней диагностики ИБС [10-12].

Цель исследования — оценка диагностического значения МКСЭ и мультимодальной контрастной стресс-ЭхоКГ (ММСЭ) с ДФН в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий (КА) у пациентов со стабильным течением ИБС без НРЕС ЛЖ в покое.

Материал и методы

Исследование было проведено в рамках научной работы по изучению диагностической значимости ММСЭ у пациентов со стабильным течением ИБС. В исследование включены пациенты, которые были направлены в плановом порядке на госпитализацию в кардиологические отделения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России для проведения коронарной ангиографии (КАГ) с целью определения дальнейшей тактики лечения и оценки анатомического поражения КА. Предварительно на амбулаторном или стационарном этапе лечения у пациентов была выявлена преходящая ишемия миокарда с помощью стандартных электрокардиографических (ЭКГ) или визуализирующих методов диагностики.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины >18 лет с подозрением или стабильным течением ИБС с ишемией миокарда по данным стандартных ЭКГ или визуализирующих методов диагностики, направленные на КАГ и подписавшие информированное согласие на выполнение диагностических исследований и обработку персональных данных, одобренное локальным Этическим комитетом.

Критерии невключения: систолическое давление в легочной артерии >90 мм рт.ст.; аллергическая реакция на УЗ контрастный препарат (КП) серы гексафторид; острый коронарный синдром; острый инфаркт миокарда, возникший <1 мес. назад; пороки сердца, требующие хирургической коррекции; нарушение регионарной сократимости ЛЖ в покое.

В соответствии с вышеизложенными критериями в исследование предварительно был включен 141 пациент. В последующем с учетом цели исследования из анализа исключены пациенты с противопоказаниями к нагрузочной пробе, выявленным НРЕС миокарда, с плохой визуализацией перфузии и регионарной сократимости ЛЖ. НРЕС и перфузии ЛЖ в покое были исключены с помощью контрастной эхокардиографии в режимах полостной контрастной эхокардиографии (ПКЭ) и МКЭ. В результате в окончательный анализ включен 61 пациент, средний возраст $62,9 \pm 8,9$ лет, с адекватной визуализацией регионарной сократимости и перфузии ЛЖ в покое без рубцовых изменений.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Комплексная характеристика пациентов приведена в таблице 1. Все пациенты были клинически стабильны. У большинства (78,6%) пациентов была стабильная стенокардия 2 или 3 функционального класса. Почти у каждого пятого пациента была безболевая ишемия миокарда. Одышка как эквивалент стенокардии зарегистрирована только у 3,3% пациентов.

Эхокардиография. Исследование проводили на УЗ диагностическом аппарате Philips iE-33 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды) с использованием секторного фазированного датчика S5. Полученные видеоизображения сохраняли и анализировали в офлайн-режиме с помощью рабочей станции Q-lab 9.0 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды). Проводилась стандартная запись видеоизображения ЛЖ в апикальной 4-камерной, апикальной 2-камерной, апикальной 3-камерной позиции, парастернальной позиции по короткой оси.

ММСЭ с ДФН (рисунок 2). Нагрузочное тестирование осуществляли с помощью горизонтального велоэргометра (Shiller ERG 911 BP/L, Австрия) в полупозиции



Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДФН — дозированная физическая нагрузка, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, МКСЭ — миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография, ММСЭ — мультимодальная контрастная стресс-эхокардиография, НРсС — нарушение регионарной сократимости, ЭКГ — электрокардиография.

по непрерывно возрастающему ступенчатому протоколу с начальной нагрузкой 25 ватт и приростом на каждой 3-минутной ступени на 25 ватт. При возможности проводилась отмена плановой терапии β-блокаторами за 2 сут. до стресс-ЭхоКГ с ДФН. Исходно и на 3 мин каждой ступени нагрузки, а также ежеминутно в течение 5 мин восстановительного периода определяли артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Оценку НРсС проводили с помощью 17-сегментной схемы по видеоизображениям ЛЖ, полученным из апикальной 4-камерной, апикальной 2-камерной, апикальной 3-камерной позиций, парастернальной позиции по короткой оси.

Для диагностики НРсС использовали два режима УЗ контрастной визуализации сердца.

Исходно, на последней ступени нагрузки (на уровне физических усилий, соответствующих ≥5 баллам модифицированной 10-балльной шкалы Борга, не менее чем за 1 мин до ожидаемого прекращения нагрузки) проводили контрастирование сердца с помощью водного раствора серы гексафторида.

Сначала в режиме МКЭ с МИ, равным 0,05, проводили контрастирование миокарда ЛЖ до достижения равномерного распределения КП путем дробного внутривенного (в/в), струйного введения КП. Для этого в/в, болюсно, дробно вводили первую дозу КП в количестве 0,5 мл. Затем через 1–2 мин при необходимости вводилась повторная доза КП в дозе 0,5 мл, при которой достигалось равномерное распределение контраста в миокарде.

Таблица 1

Комплексная характеристика пациентов со стабильным течением ИБС, включенных в исследование

Показатель	ИБС без НРсС (n=61)
Пол мужской, n (%)	45 (73,8)
Ожирение, n (%)	22 (36,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	18 (29,5)
Сахарный диабет, n (%)	19 (31,1)
Гипертоническая болезнь, n (%)	56 (91,8)
Фракция выброса ЛЖ, Ме [Q1;Q3]	58% [53;63]
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	11 (18,0)
Стенокардия напряжения 2 ФК, n (%)	24 (39,3)
Стенокардия напряжения 3 ФК, n (%)	24 (39,3)
Одышка, как эквивалент стенокардии напряжения, n (%)	2 (3,3)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, НРсС — нарушение регионарной сократимости, ФК — функциональный класс; Ме [Q1;Q3] — медиана [интерквартильный размах].

В некоторых случаях требовалось введение 3 дозы КП в количестве 0,5 мл. После чего проводили оценку НРсС в режиме МКЭ.

Дробное введение КП в дозе 0,5 мл с интервалом в 1–2 мин позволяло избежать скопления контраста в области верхушки ЛЖ.

После этого УЗ аппарат переводили в режиме ПКЭ с МИ равным 0,3, после чего вводили КП в дозе от 0,5 мл до 1,0 мл в зависимости от эффекта первичного контрастирования. Более высокая доза КП, равная 1,0–1,5 мл, требовалась у пациентов на фоне синдрома некомпактного миокарда или на фоне неудовлетворительного УЗ окна (невозможности оценить адекватно регионарную сократимость в ≥2 сегментах без контрастирования). В этом режиме проводили равномерное контрастирование полости ЛЖ, включая некомпактную часть миокарда. После чего оценивали регионарную сократимость компактной части миокарда ЛЖ.

После каждого введения КП в/в, болюсно вводили 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В течение всего исследования раствор КП поддерживался в равновесном однородном состоянии во флаконе путем определенной системы встряхивания.

Для обеспечения безопасности и повышения диагностической значимости исследования были выделены диагностически значимые критерии прекращения пробы. К ним, помимо появления новых НРсС и/или нарушений перфузии миокарда ЛЖ на фоне нагрузки, были добавлены: устойчивая или нарастающая горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST ишемического типа глубиной >1 мм и продолжительностью не <0,08 сек, не связанная с артефактами; нарастающие или выраженные ангинозные боли за грудиной; достижение 75% от максимально допустимых ЧСС или нагрузки по возрасту и полу.

Проба считалась положительной при наличии на фоне нагрузки преходящего НРсС или нарушений перфузии

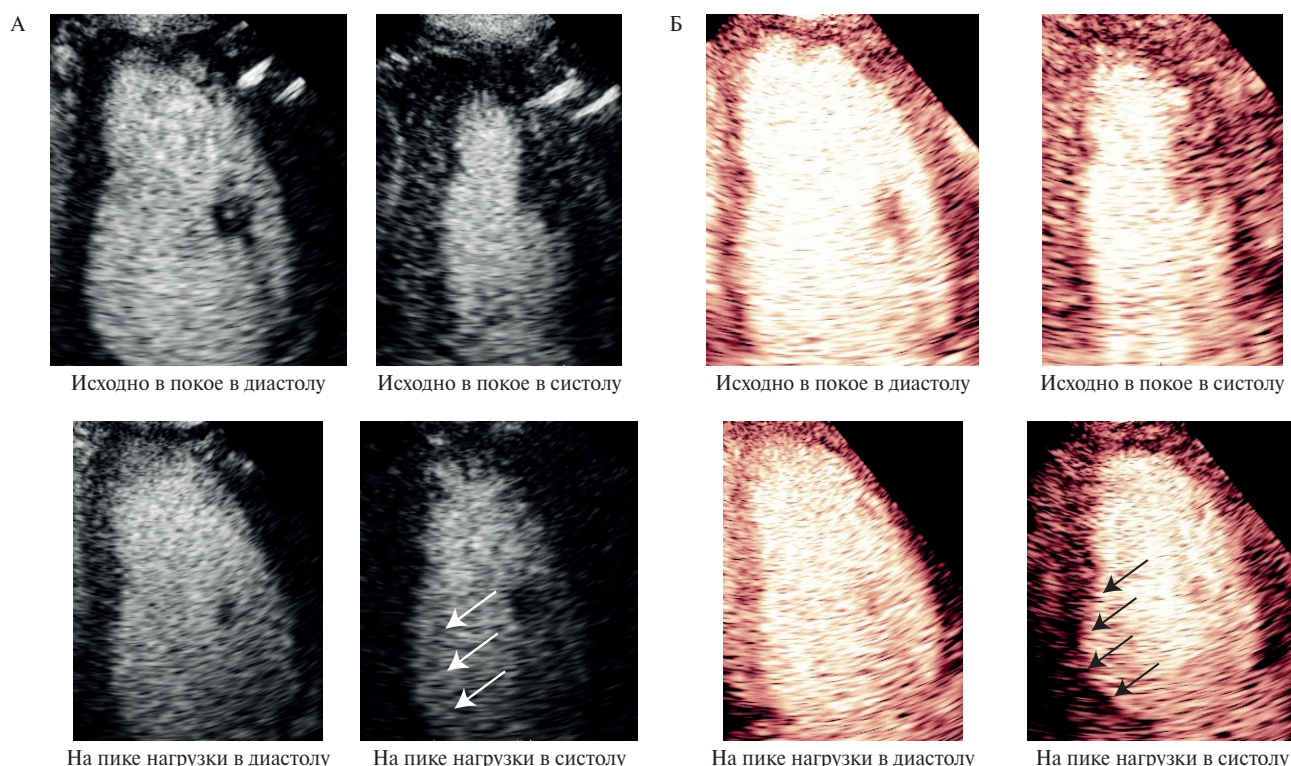


Рис. 2 Визуализация ишемии миокарда ЛЖ при ММСЭ с ДФН.

Примечание: не выявлено НРПС ЛЖ в покое. На пике нагрузки визуализируется гипокинез нижней стенки ЛЖ в бассейне кровоснабжения правой КА в режимах полостного и миокардиального контрастирования: А — режим полостного контрастирования (2-камерная проекция), Б — режим миокардиального контрастирования (2-камерная проекция). Стрелками указан гипокинез миокарда ЛЖ в области нижней стенки в систолу.

в предположительном бассейне кровоснабжения соответствующей КА с гемодинамически значимым стенозом.

Исходно и на фоне нагрузки в режиме полостного и миокардиального контрастирования был проведен анализ сократимости и перфузии 1037 сегментов в бассейне кровоснабжения 183 КА у 61 пациента с приемлемым качеством визуализации сердца.

МКСЭ с ДФН. Оценку НРПС и перфузии миокарда проводили только в режиме МКЭ.

Исходно и на последней ступени нагрузки в режиме МКЭ с МИ 0,05 повторно через 1-2 мин, в/в, болюсно вводили КП в дозе 0,5 мл для равномерного контрастирования миокарда ЛЖ, после чего по протоколу с мгновенным разрушением КП (flash-replenishment) проводили оценку перфузии миокарда ЛЖ, для чего функцией "flash" разрушали КП импульсом с МИ 0,9 и оценивали перфузию по времени восстановления исходного контрастирования миокарда.

Задержка восстановления миокардиального контрастирования ЛЖ после полного разрушения КП в покое длительностью >5 сек и на фоне нагрузки >2 сек расценивалась как дефект перфузии миокарда ЛЖ. Дефектом перфузии считалось снижение контрастности относительно другой области, схожей по качеству изображения. Артефактом считалось снижение контрастности от внешнего затенения или другой причины, связанной с плохим качеством визуализации.

Степень нарушения перфузии оценивали по баллам: 0 баллов — нет дефекта перфузии, своевременное восстановление перфузии по протоколу "flash-replenishment";

1 балл — субэндокардиальный сегментарный дефект перфузии в ≥ 1 бассейне кровоснабжения КА, замедленное восстановление перфузии по протоколу "flash-replenishment"; 2 балла — трансмуральный сегментарный дефект перфузии в ≥ 1 бассейне кровоснабжения КА, замедленное восстановление перфузии по протоколу "flash-replenishment"; 3 балла — диффузный дефект перфузии, замедленное восстановление перфузии по протоколу "flash-replenishment". Диагностически значимым считалось нарушение перфузии ≥ 1 баллов.

В режиме МКЭ также оценивалось НРПС ЛЖ.

Не было зарегистрировано ни одного случая побочного действия или осложнения, связанных с введением КП или выполнением нагрузочного теста. За время исследования не было ухудшения клинического состояния пациентов, прогрессирования основного или сопутствующего заболевания.

Инвазивная селективная КАГ левой и правой КА с рентгенконтрастным усилением. Инвазивная оценка анатомического поражения КА была выполнена через феморальный или радиальный доступы по методике М Judkins на ангиографической установке (Siemens, Германия). В течение 4 сут. после ММСЭ проводили последовательное исследование правой и левой КА с определением степени стенозирования. Гемодинамически значимым стенозом считалось сужение просвета КА >70%. Осложнений, связанных с проведением КАГ, зафиксировано не было.

По данным КАГ из 61 пациента у 47 (77,1%) был гемодинамически значимый стеноз >70% или окклюзия КА, у 14 (22,9%) пациентов не выявлен гемодинамически

Таблица 2

Сравнение диагностической значимости различных видов стресс-ЭхоКГ при достижении диагностически значимых критериев прекращения теста у пациентов со стабильным течением ИБС

	МКСЭ с оценкой перфузии, % (95% ДИ)	МКСЭ с оценкой перфузии и НРсС, % (95% ДИ)	МКСЭ с оценкой НРсС, % (95% ДИ)	КСЭ в режиме полостного контрастирования, % (95% ДИ)	ММСЭ, % (95% ДИ)
Ч	82 (67-92) ^{a,b}	67 (50-81) ^a	74 (58-87)	64 (47-79) ^b	72 (55-85)
С	70 (35-93)	90 (65-99)	90 (56-98)	90 (56-99)	90 (56-99)
ОП+	2,74	6,67	7,4	6,4	7,18
ОП-	0,26	0,37	0,28	0,40	0,31

Примечание: Ч — чувствительность, С — специфичность, ^a — статистически значимое различие между МКСЭ с оценкой перфузии и МКСЭ с оценкой перфузии и НРсС ($p=0,031$), ^b — статистически значимое различие между МКСЭ с оценкой перфузии и КСЭ в режиме полостного контрастирования ($p=0,016$). ДИ — доверительный интервал, КСЭ — стресс-эхокардиография в режиме полостного контрастирования, МКСЭ — миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография, ОП+ — отношение правдоподобия для положительных результатов теста, ОП- — отношение правдоподобия для отрицательных результатов теста.

значимый стеноз КА, в т.ч. у 4 (6,6%) был пограничный стеноз КА от 50 до 70% и у 10 (16,4%) — стеноз КА <50%.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения MS Office Excel (Microsoft, США) и SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Изначально оценивали нормальность распределения данных методом Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Диагностическую значимость различных методик стресс-ЭхоКГ, в т.ч. разработанной нами ММСЭ, оценивали с помощью чувствительности и специфичности с определением 95% доверительного интервала (ДИ) по сравнению с КАГ, отношения правдоподобия для положительного (ОП+) и отрицательного (ОП-) результатов. Для сравнения пропорций использовали критерий МакНемара для дихотомических характеристик. Влияние результатов диагностических тестов на посттестовую вероятность гемодинамически значимого стеноза КА оценивали с помощью отношения правдоподобия ОП+ и ОП- по шкале МакГи [13].

Результаты

При стресс-ЭхоКГ из 61 пациента диагностически значимых критериев прекращения тестирования достигли 49 (80%) пациентов. Из них субмаксимального уровня нагрузки достигли 18 (36,7%) пациентов, у 20 (40,8%) пациентов диагностированы преходящие нарушения регионарной сократимости или перфузии, у 9 (18,4%) пациентов исследование прекращено в связи с нарастающими ангинозными болями, у 2 (4,1%) пациентов была диагностирована нарастающая ишемическая депрессия сегмента ST >1 мм.

У 39 из 49 пациентов, достигших диагностически значимых критериев прекращения теста, при КАГ был диагностирован гемодинамически значимый стеноз КА.

МКСЭ с оценкой перфузии была положительной у 32 из 39 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА. Ложноположительная проба была у 3 пациентов. МКСЭ с оценкой перфузии была

отрицательной у 7 из 10 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА.

Положительный результат МКСЭ с оценкой НРсС был отмечен у 29 из 39 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА, а отрицательный у 9 из 10 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА.

МКСЭ с оценкой НРсС и перфузии миокарда была положительной у 26 из 39 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА. Ложноположительный результат был отмечен у 1 пациента. Отрицательная проба при МКСЭ с оценкой НРсС и перфузии миокарда была у 9 из 10 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА. Ложноотрицательный результат зарегистрирован у 13 пациентов.

ММСЭ была положительной у 28 из 39 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА. Ложноположительный результат был у 1 пациента. ММСЭ была отрицательной у 9 из 10 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА. Ложноотрицательный результат ММСЭ зарегистрирован у 11 пациентов.

Стресс-ЭхоКГ в режиме полостного контрастирования (КСЭ) была положительной у 25 из 39 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА. Ложноположительный результат наблюдался у 1 пациента. Отрицательный результат КСЭ зарегистрирован у 9 из 10 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА, ложноотрицательный результат — у 14 пациентов.

При достижении субмаксимальной ЧСС при пробе с ДФН высокой диагностической значимостью обладали ММСЭ и МКСЭ с оценкой перфузии (таблица 2). Чувствительность МКСЭ с оценкой перфузии была статистически значимо выше, чем у КСЭ и МКСЭ с оценкой перфузии и НРсС, но за счет сравнительно низкого значения специфичности данный метод не имел диагностического значимого влияния на посттестовую вероятность ИБС.

Таблица 3

Диагностическая значимость различных вариантов контрастной стресс-ЭхоКГ у всех пациентов со стабильным течением ИБС и пациентов, достигших диагностически значимых критериев прекращения теста

	Чувствительность, %			Специфичность, %		
	Все пациенты (n=61)	Информативное исследование (n=49)	Прирост, %	Все пациенты (n=61)	Информативное исследование (n=49)	Прирост, %
МКСЭ с оценкой перфузии	83	82	-1,2	57	70	22,8
МКСЭ с оценкой НРсС	75	74	-1,3	86	90	4,7
МКСЭ с оценкой перфузии и НРсС	68	67	-1,5	86	90	4,7
КСЭ в режиме полостного контрастирования	62	64	3,2	79	90	13,9
ММСЭ	68	72	5,9	93	90	-3,2

Примечание: КСЭ — стресс-эхокардиография в режиме полостного контрастирования, МКСЭ — миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография, НРсС — нарушение регионарной сократимости.

Был проведен анализ диагностической значимости ММСЭ и МКСЭ с ДФН у всех пациентов, включенных в исследование, независимо от достижения диагностически значимых критериев прекращения исследования. У 47 из 61 пациента, включенного в исследование, по данным КАГ имелся диагностически значимый стеноз КА.

МКСЭ с оценкой перфузии была положительной у 39 из 47 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА. МКСЭ была отрицательной у 8 из 14 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА.

Положительный результат МКСЭ с оценкой НРсС зарегистрирован у 35 из 47 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА, а отрицательный — у 12 из 14 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА.

МКСЭ с оценкой НРсС и перфузии миокарда была положительной у 32 из 47 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА. Отрицательная проба зарегистрирована у 13 из 14 пациентов без гемодинамически значимого стеноза.

ММСЭ была положительной у 32 из 47 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА и отрицательной у 13 из 14 пациентов без гемодинамически значимого стеноза КА.

КСЭ в режиме полостного контрастирования была положительной у 29 из 47 пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА. Отрицательный результат зарегистрирован у 11 из 14 пациентов.

Данные о динамике чувствительности и специфичности ММСЭ и МКСЭ после выделения группы пациентов, достигших диагностически значимых критериев прекращения пробы из всех выполненных тест, представлены в таблице 3.

Выделение группы пациентов с информативным результатом не приводит к повышению чувствительности МКСЭ с оценкой перфузии, поскольку нарушение перфузии появляется уже на

промежуточном уровне нагрузки, до появления НРсС (таблица 3). В то же время, при ММСЭ сочетание различных режимов контрастирования позволяет получить высокий уровень специфичности у всех пациентов, выполнивших тест. При этом выделение пациентов с информативным результатом для улучшения чувствительности выявления НРсС при ММСЭ не сопровождается значимым снижением специфичности.

Обсуждение

В клинической практике при плохой визуализации сердца для повышения чувствительности стресс-ЭхоКГ рекомендуется использовать контрастное полостное усиление [6]. Эта опция имеется по умолчанию в базовой комплектации на аппаратах экспертного класса и реализована в виде преобразования УЗ луча со второй гармоникой и низким МИ в пределах 0,2-0,3. Для этого в ходе исследования требуется достигнуть равномерного контрастирования полости ЛЖ без "завихрения" КП в области вершины и "затенения" базальных отделов.

Появление нелинейного мультиимпульсного преобразования УЗ сигнала, реализованного в виде амплитудной или амплитудно-фазовой модуляции с контрастным усилением с очень низким МИ, позволяет диагностировать помимо НРсС нарушение перфузии миокарда ЛЖ [14]. Этот режим нагрузочной эхокардиографии известен как МКСЭ.

Поскольку нарушения перфузии миокарда ЛЖ появляются в начале классического ишемического каскада, у всех пациентов в настоящем исследовании отмечена сравнительно высокая чувствительность метода МКСЭ (таблица 3). В этом случае выделение группы пациентов, достигших диагностически значимых критериев прекращения пробы, не улучшает чувствительность метода.

Следует отметить, что диагностика стенозирующего проксимального атеросклероза КА в режи-

ме МКЭ с оценкой перфузии имеет ограничения на фоне исходных рубцовых изменений, синдрома некомпактного миокарда или Х-синдрома и в других случаях, когда имеется микроциркуляторная дисфункция ЛЖ [8]. Это определяет актуальность скрининга на наличие синдрома некомпактного миокарда пациентов со стабильным течением ИБС, направленных на МКСЭ.

Кроме того, для оптимальной УЗ оценки перфузии ЛЖ требуется хорошее качество визуализации в рутинном В-режиме, отсутствие артефактов, отсутствие затенения боковой стенки акустической тенью от ребер и хорошая вазодилатация микроциркуляторного русла [14].

В представленном исследовании МКСЭ с оценкой перфузии не показала диагностическую значимость в выявлении гемодинамически значимого стеноза КА у пациентов со стабильным течением ИБС. Одним из способов улучшения УЗ перфузионной диагностики ИБС может быть применение в качестве стресс-агента фармакологической пробы с вазодилататорами [8]. Сочетанная оценка перфузии и регионарной сократимости при МКСЭ с ДФН в исследовании позволила увеличить чувствительность исследования, но за счет снижения специфичности. При этом диагностическая ценность отрицательного результата остается низкой (ОП- — 0,37).

Был предложен вариант улучшения диагностической значимости стресс-ЭхоКГ за счет сочетания различных режимов контрастирования ЛЖ, которое помогло улучшить визуализацию НРсС. Данный вариант нагрузочной эхокардиографии был обозначен как мультимодальный — ММСЭ, поскольку он подразумевает использование в равной степени нескольких УЗ режимов для диагностики преходящей ишемии миокарда. Он технически более прост, чем МКСЭ, для которой требуется владение методом "flash-replenishment", навыками диагностики нарушений перфузии миокарда. Оценка же НРсС в режиме МКЭ аналогична режиму ПКЭ и не требует дополнительных навыков.

Появление современных технологий и алгоритмов преобразования УЗ сигнала на новом уровне позволяют оценить перфузию и НРсС миокарда в покое и на фоне нагрузки при диагностике ИБС.

В настоящем исследовании ММСЭ показала перспективность мультимодального подхода для диагностики ИБС, что может быть обоснованием для дальнейшего изучения сочетанного применения современных режимов УЗ визуализации сердца, таких как режим отслеживания пятнистых структур, полостного и миокардиального контрастирования ЛЖ.

Следует отметить, что современный профессиональный стандарт "Врач-кардиолог"¹ требует не только наличия знаний, но и владения инструментальными методами диагностики патологии сердца. Поэтому погружение врачей клинических специальностей в особенности технологии УЗ визуализации сердца может улучшить понимание диагностических возможностей и ограничений ММСЭ и МКСЭ и, в конечном итоге, способствовать улучшению диагностической логики пациентов в эпоху мультимодальной визуализации.

Ограничения исследования. Ограничением в исследовании было отсутствие инвазивной оценки фракционного резерва кровотока у пациентов с пограничным стенозом КА от 50 до 70% с точки зрения гемодинамической значимости. В настоящем исследовании эта группа пациентов составляла 6,6% и не могла существенно повлиять на результат. Согласно результатам крупных исследований, включая FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation; многоцентровое исследование фракционного резерва кровотока при многососудистом поражении коронарного русла), у пациентов со стенозом КА от 50 до 70% только от 23 до 35% стенозов являются гемодинамически значимыми [15, 16]. Таким образом, можно предположить, что в настоящем исследовании из 4 пациентов с пограничным стенозом КА, гемодинамически значимый стеноз был только у одного пациента, а гемодинамически незначимый — у трех. Поэтому группа пациентов с пограничным стенозом КА от 50 до 70% была отнесена к гемодинамически незначимым стенозам.

Заключение

МКСЭ с оценкой НРсС и ММСЭ имеют диагностически важное значение в выявлении ИБС, положительный результат которых увеличивает посттестовую вероятность выявления гемодинамически значимого стеноза КА. Положительный результат МКСЭ с ДФН с изолированной оценкой перфузии не влияет диагностически значимо на посттестовую вероятность ИБС. Методика ММСЭ более проста в техническом исполнении по сравнению с МКСЭ и не требует дополнительных компетенций для диагностики перфузии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

¹ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 140н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-кардиолог".

Литература/References

1. Sedov VP. Clinical echocardiography: a practical guide. M.: GEOTAR- Media, 2021. p. 144. (In Russ.) Седов В.П. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. p 144. ISBN:978-5-9704-6049-8.
2. Lam DH, Tiwana J, Li S, et al. Appropriate use of multimodality stress testing for chest pain in new patient referrals to cardiologists. *Coron Artery Dis.* 2021;32(3):184-90. doi:10.1097/MCA.0000000000000928.
3. Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Yushuk EN, et al. Clinical capabilities and limitations in the use of modern technologies in echocardiography. *Kardiologiya.* 2019;59(7):68-75. (In Russ.) Васюк Ю.А., Несветов В.В., Юшук Е.Е. и др. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. *Кардиология.* 2019;59(7):68-75. doi:10.18087/cardio.2019.7.2651.
4. Alekhin MN. Value of contrast-enhanced echocardiography of left cardiac chambers for clinical practice. *Kardiologiya.* 2018;58(11):53-62. (In Russ.) Алехин М.Н. Значение эхокардиографии с контрастным усилением левых камер сердца в клинической практике. *Кардиология.* 2018;58(11):53-62. doi:10.18087/cardio.2018.11.10198.
5. Atabaeva LS, Saidova MA, Shitov VN, et al. Comparison of myocardial contrast stress-echocardiography and standard stress-echocardiography in detecting myocardial ischemia in patients with different severity of coronary artery stenoses. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(4):45-50. (In Russ.) Атабаева Л.С., Саидова М.А., Шитов В.Н. и др. Возможности контрастной стресс-эхокардиографии в выявлении ишемии миокарда у больных с различным поражением коронарного русла. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):45-50. doi:10.26442/00403660.2020.04.000506.
6. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(11):1205-05af. doi:10.1093/ehjci/jex182.
7. Saidova MA, Atabaeva LS, Shitov VN. Myocardial contrast stress-echocardiography: the current state of the method. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2019;14(4):4-11. (In Russ.) Саидова М.А., Атабаева Л.С., Шитов В.Н. Миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография: современное состояние метода. *Кардиологический вестник.* 2019;14(4):4-11. doi:10.36396/MS.2019.15.4.001.
8. Al-Mohaissen MA. Echocardiographic assessment of primary microvascular angina and primary coronary microvascular dysfunction. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;19:S1050-1738(22)00036-6. doi:10.1016/j.tcm.2022.02.007.
9. Neglia D, Rovai D, Casell C, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;(8):2179. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002179.
10. Boitsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(1):4-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 2021;93(1):4-6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543.
11. Drapkina OM, Bubnova MG, Samorodskaya IV, et al. Changes in mortality rates from acute types of coronary artery disease in Russia for the period from 2015 to 2019. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4441. (In Russ.) Драпкина О.М., Бубнова М.Г., Самородская И.В. и др. Динамика показателей смертности от острых форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации за период с 2015 по 2019 годы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4441. doi:10.15829/1560-4071-2021-4441.
12. Sha'nova SA, Kapustina AV, Deev AD, et al. Factors associated with cause-specific death in Russia. Data from longitudinal prospective study 1977-2001. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(1):4-16. (In Russ.) Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д. и др. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(1):4-16. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16.
13. McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J General Int Med.* 2002;17(8):646-9. doi:10.1046/j.1525-1497.2002.10750.x.
14. Pellikka P, Arruda-Olson A, Chaudhry F, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:1-41. doi:10.1016/j.echo.2019.07.001.
15. Fearon WF, Tonino P, De Bruyne B, et al. Rationale and design of the fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation (FAME) study. *Am Heart J.* 2007;154:632-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.012.
16. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2009;120:1505-12.

"В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов

Эксперты: Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Гайдукова И.З.,
Дупляков Д.В., Невзорова В.А., Остроумова О.Д., Чесникова А.И.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания, хронические неинфекционные заболевания, уратснижающая терапия, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/04-2023

Принята к публикации 06/04-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Гайдукова И.З., Дупляков Д.В., Невзорова В.А., Остроумова О.Д., Чесникова А.И. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2023-3564. EDN KRCKAU

"Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council

Expert Council: Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Gaidukova I.Z., Duplyakov D.V., Nevzorova V.A., Ostroumova O.D., Chesnikova A.I.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular risk, cardiovascular diseases, chronic non-communicable diseases, urate-lowering therapy, prevention.

*Corresponding author:
rostov-ossn@yandex.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 02/04-2023

Accepted: 06/04-2023

Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Mazurov V.I. ORCID: 0000-0002-0797-2051, Martynov A.I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Gaidukova I.Z. ORCID: 0000-0003-3500-7256, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Nevzorova V.A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Ostroumova O.D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Chesnikova A.I.* ORCID: 0000-0002-9323-592X.

For citation: Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Gaidukova I.Z., Duplyakov D.V., Nevzorova V.A., Ostroumova O.D., Chesnikova A.I. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2023-3564. EDN KRCKAU

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГУ — гиперурикемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, RR — относительный риск.

Мочевая кислота (МК) — это конечный продукт метаболизма пуриновых оснований, которые являются компонентом нуклеиновых кислот и макроэргических соединений. На сегодняшний день в Российской Федерации нормальным уровнем МК в сыворотке крови считается <360 мкмоль/л (6 мг/

дл) для женщин и <420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин [1], в то время как Американская коллегия ревматологов рекомендует считать нормой уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл) [2, 3], а Британское общество ревматологов <300 мкмоль/л (5 мг/дл) независимо от пола [4].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rostov-ossn@yandex.ru

[Драпкина О.М. — президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, академик РАН, профессор (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-4453-8430, Мазуров В.И. — профессор, академик РАН, проректор по клинической работе, директор НИИ ревматологии и зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0797-2051, Мартынов А.И. — президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0783-488X, Гайдукова И.З. — профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, зам. директора НИИ ревматологии (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3500-7256, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер" (Самара, Россия), ORCID: 0000-0002-6453-2976, Невзорова В.А. — профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный терапевт Минздрава России в ДВФО (Владивосток, Россия), ORCID: 0000-0002-0117-0349, Остроумова О.Д. — профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0795-8225, Чесникова А.И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Минздрава России в ЮФО (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-9323-592X].

Гиперурикемия (ГУ) (повышение уровня МК в сыворотке крови) — широко распространенное метаболическое нарушение в Российской Федерации (16,8%) [1] и за рубежом (20,1%) [2], чаще встречается у мужчин и возрастает по мере старения [1]. ГУ в 1,9 раза чаще встречается у лиц с индексом массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м² и в 4,2 раза чаще у лиц с ИМТ >40 кг/м² по сравнению с пациентами с ИМТ <25 кг/м² [1].

В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что ГУ представляет собой модифицируемый фактор риска (ФР) развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), в т.ч. преэклампсия [5, 6], атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [7], хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [8], сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), метаболический синдром [9], синдром обструктивного апноэ во сне [10]. Данные многочисленных одномоментных и проспективных исследований позволяют утверждать, что бессимптомная ГУ также выступает мощным, независимым и модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР). В связи с этим возникла необходимость разработать алгоритм инициации и интенсификации уратснижающей терапии у пациентов в зависимости от ССР.

С этой целью 2 декабря 2022г под председательством академика РАН О. М. Драпкиной под эгидой Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний состоялся Совет экспертов "В фокусе гиперурикемия". Группа экспертов была представлена ведущими специалистами в области терапии, кардиологии, общей врачебной практики, ревматологии, клинической фармакологии. В результате объединения усилий была подготовлена резолюция, отражающая междисциплинарное мнение экспертов по различным аспектам проблемы ГУ, и сформулированы предложения по созданию алгоритма ведения пациентов с ГУ.

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови

Механизмы развития ГУ можно разделить на 4 группы [11]:

1) нарушения экскреции МК через почки: генетические дефекты переносчиков МК в канальцах, снижение почечного кровотока, повышение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ);

2) повышенное поступление пуринов с пищей: избыточное потребление мяса и продуктов, богатых фруктозой; прием лекарств, повышающих уровень МК (диуретики, β-адреноблокаторы и др.);

3) повышенный синтез пуринов: суперактивность фермента фосфорибозилпирофосфат синтазы — врожденный дефект обмена веществ, ассо-

циированный с многократным увеличением синтеза пуринов;

4) нарушение ресинтеза пуринов: при дефекте фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы нарушается ресинтез пуринов из гипоксантина и гуанина и они способны только окисляться до МК.

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Влияние ГУ на развитие и прогрессирование ССЗ

В течение длительного времени, как указано выше, известна взаимосвязь сывороточной концентрации МК и ССЗ, однако до настоящего времени остается неизвестным, является ли концентрация МК просто маркером риска или причинным фактором развития ССЗ, а также влияет ли лечение, направленное на снижение уровня МК, на выживаемость пациентов с ССЗ [13].

На молекулярно-клеточном уровне ГУ оказывает патологическое воздействие на сосуды и адипоциты: провоцирует внутриклеточное воспаление, усиливает окислительный стресс, снижает выработку оксида азота, что в совокупности приводит к эндотелиальной дисфункции и снижению способности к вазодилатации [14]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, влечет за собой повышение артериального давления (АД), ишемию и другие патологические эффекты [15]. Неблагоприятное воздействие ГУ на почки можно представить в виде замкнутого круга: ГУ приводит к ухудшению почечной функции, а нарушение функции почек приводит к снижению выведения МК и усугублению ГУ. На тканевом уровне ГУ приводит к стимуляции синтеза ренина, интерстициальному воспалению, микрососудистому разрежению, афферентной артериолопатии, интерстициальному фиброзу и клубочковой гипертензии [11, 15].

Уровень МК тесно связан с такими состояниями, как АГ, дислипидемия, ожирение, нарушение инсулин-зависимой утилизации глюкозы клетками, которые часто сопутствуют ССЗ и ухудшают их течение [16]. Результаты популяционного исследова-

Таблица 1

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови (адаптировано из [12])

Употребление алкоголя
Повышенное потребление фруктозы, морепродуктов, мяса
Прием петлевых и тиазидных диуретиков
Генетический полиморфизм уратного переносчика 1 (URAT1) и/или переносчика глюкозы типа 9 (GLUT9)
Инсулинорезистентность
Ожирение
Хронические заболевания почек
Хронические заболевания тонкого кишечника
Ускорение клеточного катаболизма и усиленный распад белка

дования NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) продемонстрировали, что развитию ССЗ способствует не только подагра, но и бессимптомная ГУ [17–19].

Согласно данным ряда исследований, риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий может повышаться при увеличении уровня МК >300 мкмоль/л (5 мг/дл) после поправок на другие ФР. Так, выявлено, что бессимптомная ГУ служит независимым ФР АГ [20], ишемической болезни сердца (ИБС) [21, 22] и ХСН [23, 24]. Это получило отражение в рекомендациях по ведению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018г, где повышение уровня МК было признано одним из факторов, влияющим на ССР у пациентов с АГ [25].

Согласно клиническим рекомендациям по АГ у взрослых 2020г Российского кардиологического общества, всем пациентам с АГ рекомендуется исследование уровня МК в крови в связи с тем, что повышенный ее уровень является значимым прогностическим фактором при АГ, а также в связи с наличием доказанной связи между ГУ и повышением риска смерти от ССЗ [26]. Согласно Национальному руководству "Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации" 2022г, оценка уровня МК также внесена в рекомендуемый объем исследований у пациентов с АГ [27].

Особое внимание эксперты обратили на взаимосвязь между бессимптомной ГУ и развитием АГ. Метаанализ 55607 пациентов продемонстрировал дозозависимую связь между уровнем МК в сыворотке крови и АГ, при этом каждое увеличение уровня МК в сыворотке 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска возникновения АГ на 13% с поправкой на вмешивающиеся факторы [28]. У 89% подростков с эссенциальной АГ повышенный уровень МК в сыворотке предшествовал повышению АД [19]. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, повышенный риск развития АГ отмечался только у лиц 3-го и 4-го квартиля по уровню МК, по сравнению лицами из самого низкого квартиля [29].

В процессе обсуждения эксперты определили целевой уровень МК у пациентов с АГ: для пациентов с АГ и высоким ССР целевой уровень МК составляет <300 мкмоль/л (5 мг/дл), а для пациентов с АГ и низким/умеренным ССР <360 мкмоль/л (6 мг/дл). Эксперты сошлись во мнении, что у всех пациентов с АГ за высокий уровень необходимо принимать концентрацию МК >360 мкмоль/л (6 мг/дл) независимо от пола и лабораторных норм учреждения.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании non-inferiority CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) изучалась сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата и ал-

лопуринола у пациентов с подагрой и сопутствующими ССЗ. По сравнению с группой фебуксостата в группе аллопуринола риск смерти от любых причин был меньше на 22%, а риск сердечно-сосудистой смерти — на 34% [30]. В работе MacIsaac RL, et al. (2016) также было показано, что при АГ и ГУ аллопуринол в высоких дозах (>300 мг) значительно снижал риск развития острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда по сравнению с низкими дозами либо отсутствием препарата [31].

Обширный метаанализ 16 проспективных исследований с участием 164542 пациентов показал, что среди пациентов с ГУ отмечается более высокая частота возникновения ИБС по сравнению с контрольной группой — отношение шансов (ОШ) 1,13 [21]. Другой метаанализ 6 исследований с участием 5686 пациентов с инфарктом миокарда показал, что пациенты с ГУ были более подвержены развитию серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (относительный риск (Risk Ratio — RR)=3,44) и летальному исходу (RR=2,1) [22]. В исследовании с участием 1017 пациентов с ИБС, подтвержденной данными коронароангиографии, со средним периодом наблюдения 2,2 года, было установлено, что у пациентов с ИБС и уровнем МК в сыворотке >430 мкмоль/л риск смерти возрастал с 3,4 до 17% (в 5 раз) по сравнению с концентрацией МК <300 мкмоль/л. Таким образом, уровень МК в сыворотке крови может выступать независимым предиктором смерти у пациентов с подтвержденной ИБС [32].

Эксперты также обсудили результаты исследования ALL-HEART (Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease), где изучалась эффективность терапии аллопуринолом в улучшении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ИБС. Аллопуринол назначался пациентам с ИБС независимо от исходного уровня МК вне рамок показаний. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели нормоурикемию, что не является показанием для назначения аллопуринола. Основной вывод этого исследования заключается в том, что длительное применение высоких доз аллопуринола (600 мг) не влияет на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС и нормоурикемией, при этом является безопасным и не приводит к увеличению нежелательных явлений [33].

ГУ представляет собой важнейшую проблему у пациентов с застойной ХСН: у данной категории пациентов ГУ выявляется в 43–57% случаев [34]. В ряде работ было показано, что ГУ приводила к повышению функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association), уменьшению толерантности к физической нагрузке и прогрессирующему снижению функции миокарда [23, 35]. В ходе метаанализа с участием 1456 пациентов

с ХСН, при повышении уровня МК в сыворотке крови >7 мг/дл, наблюдалось повышение относительно-го риска смерти от всех причин ($RR=2,13$) [24].

Важно отметить, что ГУ также влияет на риск смерти от всех причин и частоту повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Уровень МК выступил независимой детерминантой риска комбинированной конечной точки и повторной госпитализации (отношение рисков (OR)=1,15; 95% доверительный интервал ($ДИ$): 1,03-1,27; $p=0,015$). Риск смерти от всех причин был значительно выше в группе с высокой ГУ ($OR=1,73$; 95% $ДИ$: 1,19-2,25; $p=0,004$). При этом было показано, что уратснижающая терапия благотворно повлияла на риск смерти и частоту повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса [36].

Согласно данным, которые представили эксперты, уратснижающая терапия аллопуринолом у пациентов с ГУ позволяет достигнуть лучшего контроля АД [37], снизить риск общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ССЗ [38], улучшить функциональные показатели сердца при ХСН [35], а также повысить общую выживаемость пациентов с АГ [31] и ХСН [39].

Влияние ГУ на ХБП и СД 2 типа

Метаанализ 13 наблюдательных когортных исследований с участием 190 тыс. пациентов, проведенный Li L, et al., продемонстрировал, что повышенный уровень МК связан с развитием новых случаев ХБП [40]. Десятилетнее исследование пациентов с ХБП 3-4 стадии показало, что ГУ является независимым ФР смерти от любой из причин, но не от прогрессирования ХБП [41].

В 5-летнем проспективном исследовании среди мужчин, не имеющих в анамнезе заболеваний почек, повышенный уровень МК в сыворотке крови был связан с эпизодической микроальбуминурией. У пациентов из наивысшего терциля по уровню МК OR было выше в 2,27 раза [42].

В ретроспективном исследовании с участием 803 пациентов с ХБП при повышенном уровне МК в сыворотке крови наблюдался риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии. Авторы показали, что снижение уровня МК в сыворотке крови до 6,5 мг/дл может снизить риск терминальной стадии ХБП [43].

ГУ ассоциировалась с более быстрым ухудшением функции почек (снижения рСКФ ≥ 3 мл/мин/1,73 м² в год ($ОШ$ 1,38, 95% $ДИ$: 1,20-1,59; $p<0,00001$)), альбуминурии ($ОШ/OR$ 1,94, 95% $ДИ$: 1,34-2,79; $p=0,0004$), впервые возникшей ХБП 3 стадии ($ОШ/OR$ 2,13, 95% $ДИ$: 1,74-2,61; $p<0,00001$) и прогрессированием ХБП до терминальной стадии (OR 1,53, 95% $ДИ$: 1,18-1,99; $p=0,001$). По сравнению с контролем, использование уратснижаю-

щей терапии в течение ≥ 1 года ассоциировалось со значительным улучшением показателя рСКФ ($p=0,02$), снижением креатинина в сыворотке крови ($p<0,00001$) и протеинурии ($p=0,0005$), однако различий в формировании терминальной стадии ХБП получено не было ($RR=0,61$, 95% $ДИ$: 0,34-1,12; $p=0,11$) [44].

Метаанализ 14 клинических исследований с участием 1096 человек продемонстрировал, что уратснижающая терапия сопровождалась снижением риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии ($RR=0,42$; 95% $ДИ$: 0,22-0,80). При наблюдении >3 мес., на фоне уратснижающей терапии отмечалось увеличение рСКФ (+6,82 мл/мин/1,73 м²; 95% $ДИ$: 3,50-10,15). В группе пациентов, получавших аллопуринол, нарастания протеинурии не наблюдалось [45]. Эти данные согласуются с другим метаанализом 16 клинических исследований с участием 1211 человек, где также было показано, что уратснижающая терапия снижала риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии ($RR=0,45$; 95% $ДИ$: 0,31-0,64; $p<0,001$). Кроме того, уратснижающая терапия уменьшала риск сердечно-сосудистых событий на 60% ($RR=0,40$; 95% $ДИ$: 0,17-0,62; $p<0,001$). Уратснижающая терапия сопровождалась улучшением функции почек по сравнению с контролем (4,10 мл/мин/1,73 м² в год медленнее; 95% $ДИ$: 1,86-6,35), а также снижением протеинурии/альбуминурии [46]. Таким образом, ГУ ассоциирована с ухудшением рСКФ, альбуминурией, развитием ХБП и прогрессированием ХБП до терминальной стадии.

Что касается влияния аллопуринола на функцию почек у больных СД 2 типа, то метаанализ 10 клинических исследований с участием 866 пациентов с СД 2 типа показал, что аллопуринол был более эффективен в снижении уровня МК у пациентов по сравнению с традиционным лечением ($p=0,0001$) или группой плацебо ($p<0,00001$) [47]. Кроме того, уровень белка в суточной моче был значительно ниже в группе аллопуринола ($p<0,001$), а креатинин у пациентов с продолжительностью лечения аллопуринолом <6 мес. был значительно ниже, чем в контрольной группе (стандартизированная разность средних -0,41; 95% $ДИ$: -0,77— -0,04; $p=0,03$) [47]. Существенных различий в нежелательных явлениях между экспериментальной и контрольной группами не выявлено.

Основываясь на полученных данных, эксперты пришли к выводу, что длительная уратснижающая терапия может способствовать улучшению функции почек.

По результатам наблюдения за 5012 пациентами без СД 2 типа в течение 15 лет удалось выяснить, что бессимптомная ГУ в молодом возрасте является независимым ФР развития инсулинорезистентности и СД 2 типа. Сравнение проводили с контрольной

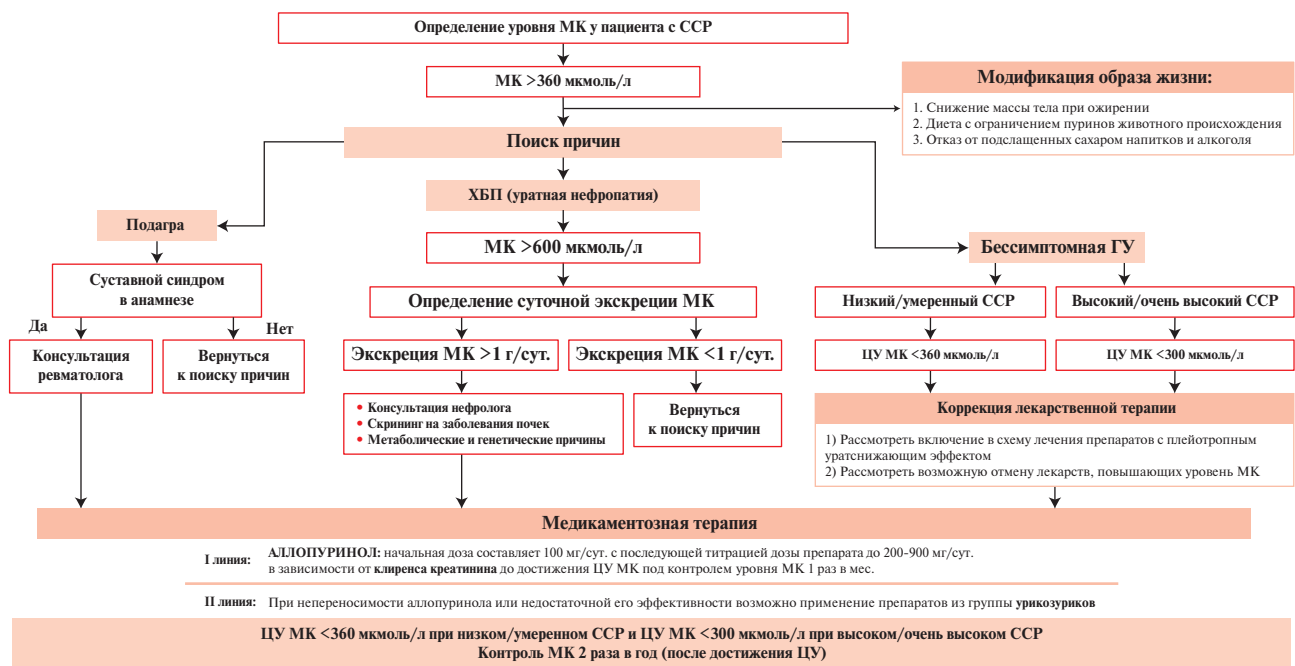


Рис. 1 Алгоритм ведения пациентов с ГУ и в зависимости от стратификации ССР (адаптировано из [14, 53]).

Примечание: ЦУ — целевой уровень.

ной группой пациентов с нормоурикемией (ОР для СД 2 типа — 1,87; для инсулинорезистентности — 1,36) [48].

Два обширных метаанализа, направленных на изучение заболеваемости СД 2 типа, связанной с уровнем МК в сыворотке крови, показали аналогичные результаты, свидетельствующие, что риск СД 2 типа возрастает на 6-11% при каждом увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл [49, 50]. Метаанализ с участием 20891 пациента с СД 2 типа показал, что каждое повышение уровня МК в сыворотке крови на 1,68 мг/дл приводит к значительному увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 28%, а риска смерти на 9% [51].

Заключение

Важность контроля над ГУ на фоне ССЗ была подтверждена экспертами Европейского общества по АГ [14]. Согласно опубликованным зарубежным и отечественным экспертным консенсусам по ведению пациентов с ГУ и высоким ССР, 5-ступенчатый алгоритм лечения ГУ выглядит следующим образом [14, 52]:

1) оценить уровень МК в сыворотке крови; считать высоким уровень ≥ 300 мкмоль/л (≥ 5 мг/дл) при высоком ССР;

2) оценить наличие сопутствующих заболеваний и проводимую терапию; по возможности, прекратить прием препаратов, влияющих на уровень МК в сыворотке крови;

3) информировать пациентов о заболевании, образе жизни и физической активности, чтобы обеспечить соблюдение долгосрочного лечения;

4) рассмотреть стартовую терапию аллопуринолом 100-200 мг/сут. с последующей титрацией дозы до 300-600 мг/сут. до достижения целевого уровня МК до 360 мкмоль/л (6 мг/дл) или до 300 мкмоль/л (5 мг/дл) при высоком ССР; в особых случаях рассмотреть максимальную дозу 900 мг/сут.;

5) достижение цели лечения; продолжать контролировать уровень МК в сыворотке крови 2 раза в год, в особых случаях рассмотреть комбинированную терапию.

В рамках Совета экспертов состоялись сессии в 5 рабочих группах, в которых обсуждались целевые уровни МК при АГ, принципы немедикаментозного лечения, коррекция текущей медикаментозной терапии, а также особенности уратснижающей терапии у данной категории больных. Команда экспертов рассмотрела вопросы по инициации и титрации уратснижающей терапии у пациентов с АГ, а также мониторингу эффективности лечения. Эксперты сошлись во мнении о необходимости разработки алгоритма ведения и маршрутизации пациентов с АГ и ГУ для врачей первичного звена здравоохранения (рисунок 1).

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

1. Целевой уровень МК у пациентов с АГ с низким или умеренным ССР составляет до 360 мкмоль/л, а у лиц с высоким или очень высоким ССР до 300 мкмоль/л. Снижение уровня МК сыворотки крови < 180 мкмоль/л нежелательно.

2. Немедикаментозная терапия ГУ включает в себя снижение массы тела при ожирении, диету

ту с ограничением пуринов животного происхождения, отказ от подслащенных сахаром напитков и алкоголя. Диета рекомендована всем пациентам с ГУ на долгосрочную перспективу, независимо от наличия симптомов.

3. Пациентам с ССЗ и ГУ, если это возможно, рекомендуется отменить прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (рассмотреть другой антиагрегант) и диуретиков (в особенности, тиазидных и тиазидоподобных). В связи с положительным действием на пуриновый обмен следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов с плейотропным уратснижающим эффектом: блокатора рецептора ангиотензина II лозартана, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла, фибратов (фенофибрат), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин и др.) и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин).

4. При недостаточной эффективности немедикаментозной терапии и препаратов с плейотропным уратснижающим эффектом, пациентам с АГ

и ГУ рекомендуется назначить медикаментозную уратснижающую терапию.

5. Препаратом 1-й линии при проведении уратснижающей терапии является аллопуринол. Начальная доза составляет 100 мг/сут. с последующим постепенным увеличением дозы препарата (300-600 мг) до достижения целевого уровня МК под контролем уровня МК 1 раз/мес. При непереносимости аллопуринола или недостаточной его эффективности возможно применение препаратов из группы урикозуриков, как в режиме монотерапии (при выявлении сниженной суточной экскреции МК с мочой), так и в комбинации: аллопуринол + урикозурик (бензбромарон, пробенецид, этамид). После достижения целевого уровня МК рекомендуется продолжать терапию в минимально эффективной дозе в течение длительного времени с контролем уровня МК два раза в год.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонов Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-9. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991-9. doi:10.1002/art.40807.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60. doi:10.1002/acr.24180.
- Hui M, Carr A, Cameron S, et al; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1246. doi:10.1093/rheumatology/kex250.
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90. doi:10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
- Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A (Suppl A):S67-72. doi:10.1016/j.placenta.2007.11.001.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-21. doi:10.1056/NEJMra0800885.
- Larina VN, Larin VG. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6. (In Russ.) Ларина В.Н., Ларин В.Г. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6. doi:10.26442/20751753.2020.5.200158.
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):225-34. doi:10.1016/s0272-6386(99)70295-7.
- Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, et al. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS One*. 2013;8(6):e66891. doi:10.1371/journal.pone.0066891.
- Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:160. doi:10.3389/fmed.2018.00160.
- De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019;37(5):878-83. doi:10.1097/HJH.0000000000001980.
- Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(2):102-8. (In Russ.) Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):102-8. doi:10.17116/profmed202023021102.
- Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1-14. doi:10.5603/CJ.a2021.0001.
- Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al; from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1174-81. doi:10.1093/eurheartj/ehi879.

17. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679-87.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
18. Mazurov VI, Gaidukova IZ, Bashkinov RA, et al. Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction. *RMJ.* 2021;6:56-62. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Башкинов Р.А. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. *РМЖ.* 2021;6:56-62.
19. Mazurov VI, Gaydukova IZ, Cinzerling AY, et al. Effect of asymptomatic hyperuricemia on the incidence and pattern of comorbid pathology in rheumatoid arthritis. *Therapy.* 2022;8(6):27-33. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Цинзерлинг А.Ю. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на частоту и структуру коморбидной патологии при ревматоидном артрите. *Терапия.* 2022;8(6):27-33. doi:10.18565/therapy.2022.6.27-33.
20. Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr.* 2013;162(5):896-902. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.078. PMID: 23403249.
21. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2(3):e76. doi:10.1371/journal.pmed.0020076.
22. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(3):1597-601. doi:10.1007/s12013-014-0101-7.
23. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18(5):858-65. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
24. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011;17(1):25-30. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
26. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
27. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
28. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102-10. doi:10.1002/acr.20344.
29. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, et al.; Brisighella Heart Study group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens.* 2014;32(1):57-64. doi:10.1097/HJH.0b013e328365b916.
30. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1702-9. doi:10.1002/art.40583.
31. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension.* 2016;67(3):535-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344.
32. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89(1):12-7. doi:10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
33. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al; ALL-HEART study group. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open.* 2016;6(9):e013774. doi:10.1136/bmjopen-2016-013774.
34. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, et al. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1146-50. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
35. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J.* 2001;141(5):792-9. doi:10.1067/mhj.2001.114367.
36. Nishino M, Egami Y, Kawanami S, et al.; Osaka CardioVascular Conference (OCVC) — Heart Failure Investigators. Lowering Uric Acid May Improve Prognosis in Patients With Hyperuricemia and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(19):e026301. doi:10.1161/JAHA.122.026301.
37. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):1102-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953.
38. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1368-72. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205269.
39. Wei L, Fahey T, Struthers AD, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(9):1327-33. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x.
40. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;15:122. doi:10.1186/1471-2369-15-122.
41. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):796-803. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
42. Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(1):4-12. doi:10.1111/eci.12180.
43. Uchida S, Chang WX, Ota T, et al. Targeting Uric Acid and the Inhibition of Progression to End-Stage Renal Disease—A Propensity Score Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145506. doi:10.1371/journal.pone.0145506.
44. Sharma G, Dubey A, Nolkha N, et al. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211016661. doi:10.1177/1759720X211016661.

45. Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, et al. Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2283. doi:10.3390/ijms18112283.
46. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187550. doi:10.1371/journal.pone.0187550.
47. Luo Q, Cai Y, Zhao Q, et al. Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2022;44(1):806-14. doi:10.1080/0886022X.2022.2068443.
48. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(2):108-16. doi:10.1093/aje/kws002.
49. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737-42. doi:10.2337/dc09-0288.
50. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864. doi:10.1371/journal.pone.0056864.
51. Xu Y, Zhu J, Gao L, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e78206. doi:10.1371/journal.pone.0078206.
52. Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Systemic hypertension.* 2019;16(4):8-21. (In Russ.) 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.
53. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, et al. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance — a narrative review. *Reumatologia.* 2020;58(5):312-23. doi:10.5114/reum.2020.100140.

Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу

Тимофеев Ю. С., Джигоева О. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

В основе патологических процессов, ассоциированных с ожирением, лежит нарушение энергетического гомеостаза, а также избыточная эндокринная и паракринная активность жировой ткани, приводящая к воспалительным реакциям и гормональным дисфункциям, что сопровождается секрецией широкого спектра соединений, оказывающих влияние на ключевые процессы в человеческом организме. Одним из косвенных методов оценки происходящих в жировой ткани изменений является измерение концентраций циркулирующих соединений, включая цитокины, факторы роста, а также класса специфических соединений — адипокинов, специфичных для жировой ткани. Исследование циркулирующих биомаркеров позволяет проследить их связь с риском осложнений, метаболическим вариантом ожирения и другими клиническими и функциональными особенностями. К подобным маркерам можно отнести адипокины (лептин, адипонектин, апелин, резистин, оментин, висфатин, хемерин, липокалин и др.), биомаркеры воспаления, белки теплового шока, которые подробно рассматриваются в данном

обзоре в контексте их применения при ожирении и сопутствующих нозологиях.

Ключевые слова: ожирение, воспаление, биомаркеры, адипокины, цитокины, белки теплового шока.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/03-2023

Рецензия получена 11/04-2023

Принята к публикации 17/04-2023



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3551. doi:10.15829/1728-8800-2023-3551. EDN QFORTP

Circulating biological markers of obesity: towards a systems approach

Timofeev Yu. S., Dzhigoeva O. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The pathological processes associated with obesity are based on impaired energy homeostasis, as well as excessive endocrine and paracrine activity of adipose tissue, leading to inflammation and hormonal imbalance, which is accompanied by the secretion of a wide range of compounds affecting key body processes. One of the indirect methods for assessing the adipose tissue abnormalities is the measurement of the concentration of cytokines, growth factors, as well as a class of specific compounds — adipokines specific to adipose tissue. The study of circulating biomarkers makes it possible to assess their association with the risk of complications, metabolic obesity, and other clinical and functional features. Such markers include adipokines (leptin, adiponectin, apelin, resistin, omentin, visfatin, chemerin, lipocalin, etc.), inflammation biomarkers, heat shock proteins, which are discussed in detail in this review in the context of their use in obesity and concomitant diseases.

Keywords: obesity, inflammation, biomarkers, adipokines, cytokines, heat shock proteins.

Relationships and Activities: none.

Timofeev Yu. S. * ORCID: 0000-0001-9305-6713, Dzhigoeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

YTimofeev@gnicpm.ru

Received: 14/03-2023

Revision Received: 11/04-2023

Accepted: 17/04-2023

For citation: Timofeev Yu. S., Dzhigoeva O. N., Drapkina O. M. Circulating biological markers of obesity: towards a systems approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3551. doi:10.15829/1728-8800-2023-3551. EDN QFORTP

ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин(-ы), ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа, HSP — heat shock protein (белок теплового шока).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: YTimofeev@gnicpm.ru

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных отделов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Джигоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных отделов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- В настоящее время лабораторная диагностика ожирения ограничивается общеклиническим и биохимическим анализом, исследованием гормонов и специфических белков.
- Избыточная динамическая эндокринная и паракринная активность жировой ткани приводит к развитию ряда ассоциированных с ожирением заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Адипокины — соединения, специфичные для жировой ткани изучаются в качестве перспективных биомаркеров ожирения.
- Биомаркеры воспаления, включая цитокины, являются значимыми биохимическими факторами ассоциированных с ожирением нозологий.
- Белки теплового шока — малоизученная группа биомаркеров, исследование которых может дополнить спектр методов неинвазивной лабораторной диагностики при ожирении.

Key messages**What is known already about the subject?**

- Currently, laboratory diagnosis of obesity is limited to complete blood count and biochemical tests, the study of hormones and specific proteins.
- Excessive dynamic endocrine and paracrine activity of adipose tissue leads to a number of diseases associated with obesity.

What might this study add?

- Adipokines, compounds specific to adipose tissue, are being studied as promising biomarkers of obesity.
- Inflammatory biomarkers, including cytokines, are significant biochemical factors in obesity-associated diseases.
- Heat shock proteins are a poorly studied group of biomarkers, the study of which can complement the range of non-invasive laboratory diagnostic methods for obesity.

Введение

Распространенность избыточного веса и ожирения за последние годы, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, достигла эпидемических показателей и в настоящее время является одной из наиболее значимых проблем медицины. По своей нозологической природе ожирение представляет собой хроническое рецидивирующее многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани (ЖТ) и ее биомеханическому воздействию на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья.

С биологической точки зрения для ожирения характерно нарушение энергетического гомеостаза, а избыточная биологическая активность ЖТ приводит к воспалительным реакциям, гормональным дисфункциям и развитию ряда других осложнений, включая повышение риска онкологических заболеваний [1, 2]. Проблема осложняется тем, что, несмотря на прямую связь количества ЖТ с развитием ассоциированных заболеваний, существуют данные, расходящиеся с указанной линейной зависимостью. Одним из современных подходов является концепция "метаболически здорового ожирения", при котором отсутствуют выраженные кардиометаболические проявления; вместе с тем, имеет место и противоположная ситуация, когда метаболические нарушения, характерные для лиц с ожирением, наблюдаются у па-

циентов с нормальной массой тела [1, 2]. В работе Kouvari M, et al. показана возможность перехода пациентов из состояния метаболически здорового ожирения в метаболически нездоровый статус с повышением риска кардиометаболических осложнений [3]. В этом аспекте прогнозирование перехода пациента с ожирением в тот или иной метаболический тип и развитие кардиометаболических осложнений является актуальной задачей современной медицины, решение которой может достигаться с помощью клинических методов, функциональной диагностики, а также за счет методов неинвазивной лабораторной диагностики. Другим немаловажным фактором являются качественные изменения жировой ткани — "адипопатии", которые ассоциированы с нарушением буферной способности клеток вследствие энергетического дисбаланса. Для ЖТ характерна крайне высокая биохимическая и эндокринная активность, что проявляется в гиперсекреции широкого спектра белковых соединений, оказывающих влияние на ключевые процессы в человеческом организме [4]. Патологические биохимические процессы, происходящие в ЖТ при ожирении, представляют интерес и с фундаментальной, и с практической точек зрения.

Цель обзора — подробный анализ последних исследований, посвященных циркулирующим биомаркерам, ассоциированным с ожирением, таким как адипокины, факторы, ассоциированные с воспалением, и белки теплового шока.

Материал и методы

Проведен поиск и анализ источников в базах данных e-Library и PubMed по ключевым словам "биомаркер", "ожирение", "цитокин", "адипокин". Также целенаправленно проводился поиск по каждому биологическому маркеру, приведенному в обзоре: "лептин", "адипонектин", "апелин", "резистин", "оментин", "висфатин", "хемерин", "липокалин", "интерлейкин", "TNF- α /ФНО- α ", "галектин-3", "белок теплового шока" с поиском по отдельным нозологиям: "сахарный диабет", "неалкогольная жировая болезнь печени", "онкологические заболевания", "сердечная недостаточность". Глубина поиска составила 5 лет для зарубежных источников и 10 лет для отечественных работ. Таким образом, в обзор включен 41 источник: актуальных экспериментальных, лабораторных и клинических исследований, монографий и систематических обзоров.

Результаты

Одним из методов оценки происходящих в ЖТ изменений является измерение концентраций циркулирующих соединений, включая цитокины, факторы роста, а также класс специфических соединений — адипокинов, специфичных для ЖТ, исследование которых позволит проследить их связь с риском осложнений, метаболическим вариантом ожирения и другими клиническими и функциональными особенностями [5].

В настоящее время лабораторная диагностика ожирения в большинстве клиник ограничивается рутинными биохимическими и общеклиническими анализами. При сопутствующих осложнениях рутинная панель расширяется с включением гормонов щитовидной железы, половых гормонов, кортизола, инсулина, простат-специфического антигена, показателей обмена кальция [1, 6–8].

Биохимические маркеры представляют собой биологические характеристики, которые могут быть объективно измерены и использованы как показатель нормально протекающих биологических процессов, патологических состояний или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство. Данное понятие включает в себя широкий спектр исследуемых в лаборатории показателей, начиная с клеточного профиля и заканчивая молекулярно-генетическими и биохимическими маркерами. Практически все биомаркеры, ассоциированные с ожирением, являются биологически активными соединениями, участвующими в различных биохимических процессах, поэтому требуется их количественная оценка с точным определением концентраций в анализируемом материале. В перспективе возможно расширение лабораторной диагностики, мониторинга и прогнозирования осложнений ожирения за счет применения ряда циркулирующих биомаркеров, большая часть из которых определяется автоматизированными и полуполуприборными иммуноферментными метода-

ми, включая широкодоступный количественный твердофазный иммуноферментный анализ.

Адипокины

Адипокины представляют собой цитокины, которые продуцируются ЖТ и оказывают плеiotропные метаболические эффекты, играющие важную патогенетическую роль в развитии осложненного ожирения. К адипокинам относят такие соединения, как лептин, адипонектин, апелин, резистин, оментин, висфатин, хемерин, липокалин и т.д. В настоящем обзоре рассматриваются основные представители этой группы соединений, и проанализированы данные об их потенциале в качестве биомаркеров ожирения и ассоциированных с ним нозологий.

Лептин представляет собой полипептид, состоящий из 167 аминокислот и кодирующийся геном *LEP*. Основным источником лептина является белая ЖТ; в небольших количествах данное соединение секретируется слизистой оболочкой желудка, передним отделом гипофиза, яичниками, лимфоидной тканью и костным мозгом. Действие лептина опосредуется специфическим рецептором ObR/LEPR. Данные рецепторы широко распространены в человеческом организме, включая гипоталамус, поджелудочную железу, яички, яичники, скелетные мышцы, почки, легкие [5, 9]. Лептин играет важную роль в регуляции метаболизма, участвует в процессах антиген-специфического иммунитета, коагуляции, гемопоэза и регуляции репродукции. В нормальных условиях лептин приводит к снижению массы тела, тогда как при ожирении наблюдается "резистентность к лептину", для которой характерно повышение его концентрации в кровотоке [10]. Сывороточные уровни лептина положительно коррелируют с долей ЖТ и индексом массы тела (ИМТ), при этом его значения у женщин выше, чем у мужчин. Концентрация лептина меняется в течение суточного цикла, достигая максимума в 23:00–1:00 ч и снижаясь к полудню [9].

По данным ряда авторов, повышенные концентрации лептина ассоциируются с такими нозологиями, как сердечно-сосудистые патологии, включая гипертоническую болезнь, а также с повышением заболеваемости почек, метаболическим синдромом и, в целом, увеличением риска смерти от любых причин [11].

Важные результаты получены касательно связи уровней лептина с патологией репродуктивной системы у пациентов с ожирением. По данным Peng Y, et al., повышенные концентрации лептина в сыворотке крови ассоциировались с более высоким риском развития поликистоза яичников, при этом авторами предлагалось использовать комплексное определение лептина и анти-Мюллера гормона [12]. Также описано негативное влияние лептина у мужчин с ожирением на репродуктивную функ-

цию, при этом повышенные концентрации биомаркера были ассоциированы с нарушением регуляции андрогенов и бесплодием [9].

Адипонектин по своей химической структуре представляет собой полипептид, кодирующийся геном *ADIPOQ* и состоящий из 244 аминокислотных остатков, сгруппированных в 4 домена. Адипонектин продуцируется, главным образом, в ЖТ и обладает антиатерогенным, противовоспалительным, инсулин-сенситизирующим и кардиопротективным эффектом [13]. Сывороточные концентрации адипонектина, в отличие от ряда других адипокинов, снижены у пациентов с метаболическими нарушениями, включая дислипидемию, сахарный диабет (СД) 2 типа, тяжелые формы ожирения. Предполагается, что низкие уровни адипонектина, которые наблюдаются при ожирении и его осложнениях, являются следствием хронического воспаления низкой интенсивности, которое влияет на ЖТ при данных патологических состояниях [13, 14].

Однако значение адипонектина как благоприятного фактора прогноза не является столь однозначным. В работе Zhang Y, et al. повышенный базальный уровень адипонектина у пациентов с ожирением был охарактеризован как независимый предиктор развития ревматоидного артрита. При этом пациенты, которые имели повышенные базальные уровни адипонектина и С-реактивного белка (СРБ), были подвержены практически троекратному риску развития ревматоидного артрита [15]. По данным Kurose S, et al., высокие уровни адипонектина связаны со снижением мышечной массы и силы мышц у больных с ожирением [14]. Отдельно стоит отметить работу Таянскогo А. Д. и др., в которой авторами анализировались молекулярные механизмы, связывающие адипонектин и экспрессию гена аполипопротеина AI в гепатоцитах. Исследование показало, что в регуляции адипонектином экспрессии гена аполипопротеина AI участвуют рецепторы адипонектина (AdipoR1/R2), аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, рецепторы активаторов пролиферации пероксисом-альфа и печеночные X-рецепторы [16].

Апелин — биоактивный пептид, кодирующийся геном *APLN*. Апелин-12 является наиболее значимой формой данного соединения, которая представляет собой пептидный фрагмент из 12 аминокислотных остатков. Апелин участвует в регуляции кровяного давления, сердечной сократимости, балансе жидкости и активации высвобождения адренокортикотропного гормона из гипофиза [17]. В настоящий момент апелин активно изучается в качестве предиктора осложнений ожирения в различных возрастно-половых группах. По данным Wakeel MA, et al., сывороточные уровни апелина были выше у детей с ожирением в сравнении с группой контроля, при этом концентрации

биомаркера положительно коррелировали с ИМТ, уровнем холестерина, инсулина, глюкозы натощак и индексом инсулинорезистентности (ИР) [17]. В исследовании Yin C, et al., также посвященном исследованию биомаркера у детей, было показано, что повышенные уровни апелина-12 в сыворотке у пациентов с ожирением были связаны с развитием метаболического синдрома. Проведенный авторами анализ показал, что апелин является более чувствительным биомаркером метаболического синдрома у детей с ожирением, чем адипонектин и лептин [18]. Особый интерес представляет работа отечественных исследователей Листопад О. В. и др., которые анализировали связь концентраций апелина в плазме крови с ремоделированием сердца у больных абдоминальным ожирением. Было показано, что концентрации апелина у пациентов с ожирением были выше, чем в контрольной группе здоровых людей, а уровни маркера отрицательно коррелируют со структурными изменениями сердца, что может свидетельствовать о значении апелина как фактора, обладающего кардиопротективными свойствами [19].

Резистин представляет собой богатый цистеином пептид, кодирующийся геном *RETN*, состоящий из 108 аминокислотных остатков в форме пре-пептида и 92 аминокислотных остатков в зрелой циркулирующей форме. Резистин является адипокином, который снижает способность инсулина подавлять высвобождение глюкозы из печени, и повышает поглощение глюкозы мышцами. В исследовании Kollari E, et al. было показано, что сывороточные уровни резистина у пациентов с СД 1 типа с избыточной массой тела и ожирением были выше, чем у пациентов с нормальной массой тела, при этом концентрации резистина значимо коррелировали с систолической и диастолической гипертензией, а также скоростью пульсовой волны [20]. В работе Гуссаовой С. С. и др. была выявлена связь сывороточных концентраций резистина и ИМТ у больных с морбидным ожирением, а также у больных с ожирением и ИР. Этими же авторами была описана связь повышения уровня биомаркера в сыворотке крови со снижением скорости клубочковой фильтрации у больных с морбидным ожирением, что, по их мнению, может отражать вовлеченность резистина в процесс развития дисфункции почек при ожирении [21].

Оментин-1 представляет собой гликопротеин, состоящий из 295 аминокислотных остатков и связанных олигосахаридов. Оментин-1 является адипокином, секретирующимся висцеральной ЖТ и клетками стромы сосудов, физиологическое и патофизиологическое значение которого до конца не изучены [22]. Вместе с тем, были получены данные, что оментин-1 является потенциально благоприятным фактором прогноза 1-летней выживаемости

у пациентов, перенесших ишемический инсульт [23]. В работе Драгановой А. С. и др. было показано, что в группе больных с ИБС уровни оментин-1 были наиболее низкими у больных с многососудистым поражением коронарных артерий, а также у больных с повышенным ИМТ по сравнению с лицами с нормальной массой тела [24].

Висфатин — белок, состоящий из 491 аминокислотного остатка, кодирующийся геном *NAMPT*. Данный фактор экспрессируется, главным образом, в висцеральной ЖТ, и его секреция повышена при ожирении. Висфатин действует как аутокринный, паракринный и эндокринный медиатор, участвующий в регуляции ряда физиологических функций, таких как клеточная пролиферация, метаболизм глюкозы и липидов. По данным исследования, проведенного Elkabany ZA, et al., сывороточные уровни висфатина у больных с ожирением были выше, чем в контрольной группе, при этом наиболее высокие уровни были характерны для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией [25]. Интересные результаты были получены Radzicka-Mularczyk S, et al., исследовавших сывороточные концентрации висфатина у беременных женщин с ожирением и гестационным СД. Согласно полученным данным, уровни висфатина были значительными у больных с гестационным СД с повышенным ИМТ, при этом уровни маркера коррелировали с концентрацией гликированного гемоглобина и снижались при терапии инсулином [26].

Хемерин — пептид, в зрелой форме состоящий из 137 аминокислотных остатков, кодирующийся геном *RARRES2*. Данное соединение является лигандом рецептора CMKLR1 (ChemR23). Хемерин активируется сериновыми протеазами из прохемерина, а его активная форма участвует в паракринной и аутокринной передаче сигналов для дифференцировки адипоцитов и модулирует экспрессию генов, отвечающих за гомеостаз глюкозы и липидов. В работе Rowicka G, et al. было показано, что уровни хемерина достоверно повышены в группе детей с ожирением в сравнении с контрольной группой, при этом уровни маркера коррелировали с концентрацией СРБ, что, по мнению авторов исследования, может свидетельствовать о связи ожирения с хроническим воспалением низкой интенсивности [27].

Липокалин-2 (NGAL — липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов, — белок семейства липокалинов, который кодируется геном *LCN2*, состоящий из 178 аминокислотных остатков. На клеточном уровне липокалин-2 участвует в процессах апоптоза и обеспечивает врожденный иммунитет. Помимо нейтрофилов, липокалин-2 экспрессируется в адипоцитах, эндотелиальных клетках, макрофагах, гладкомышечных клетках и гепатоци-

тах [28]. В исследовании Шулькиной С. Г. и др. уровни липокалина-2 были ассоциированы с поражением канальца нефрона у больных неосложненной артериальной гипертензией I-II стадии с ожирением, таким образом, липокалин-2 проявил себя как потенциальный биомаркер почечного повреждения у пациентов с ожирением в молодом возрасте [29].

Таким образом, в мировой и отечественной литературе представлены отдельные свидетельства перспективности использования таких факторов как адипонектин, апелин, лептин, резистин, висфатин, хемерин, оментин-1 и липокалин-2 в качестве дополнительных биомаркеров у больных с ожирением в различных возрастно-половых группах, с теми или иными осложнениями, однако всеобъемлющего исследования "адипокинового профиля" по настоящее время не проводилось.

Биомаркеры воспаления

Биомаркеры воспаления отражают процессы развития системной воспалительной реакции низкой интенсивности, которые лежат в основе патогенеза развития ИР, а также ассоциированы с повышенными рисками кардиометаболических и гормональных осложнений. Помимо классических маркеров воспаления, таких как СРБ и интерлейкин (ИЛ)-6, в качестве ассоциированных с ожирением провоспалительных цитокинов были описаны ИЛ-12, ИЛ-23, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), галектин-3, трансформирующий фактор роста и др. [30, 31]. В настоящем обзоре представлены результаты последних исследований, посвященных анализу ряда циркулирующих биомаркеров воспалительных реакций, наиболее интересных с клинической и лабораторной точек зрения.

ИЛ — группа ассоциированных с иммунной системой цитокинов, синтезируемых главным образом лейкоцитами, а также клетками различных тканей. В настоящее время в человеческом организме описано >50 соединений, которые относят к этой группе. Из последних работ, посвященных данной группе биомаркеров, особый интерес представляют результаты рандомизированного исследования, проведенного Vandebergh M, et al., в котором определялась связь ИЛ-6 с ИМТ у больных с рассеянным склерозом. При этом, согласно полученным авторами результатам, при генетически обусловленных формах повышения ИМТ наблюдалась достоверная ассоциация с гиперэкспрессией ИЛ-6 и развитием рассеянного склероза [32]. Исследование концентраций ИЛ-6 в плазме крови проводилось Alissa EM, et al. у женщин с центральным ожирением и поликистозом яичников. Уровни ИЛ-6 и СРБ были значительно выше у женщин с ожирением, чем у женщин с нормальным весом как в группе поликистоза яичников, так и в груп-

пе контроля. Авторами предполагается, что поликистоз яичников, ассоциированный с центральным ожирением, усиливает влияние провоспалительных факторов [33]. В работе Pirowska M, et al. была показана связь гиперсекреции ИЛ-17 и ИЛ-23 с развитием псориатического артрита на фоне метаболического синдрома, а также ИЛ-17 с развитием СД и дислипидемией у больных с псориазом [34].

ФНО-α представляет собой растворимый белок, состоящий в зрелой форме из 157 аминокислотных остатков, кодирующийся геном *TNF*. ФНО-α относится к суперсемейству белков TNF (Tumor necrosis factor) и является ключевым цитокином, регулирующим иммунные клетки, оказывающим пирогенное, апоптотическое действие, подавляющим рост опухолей и репликацию вирусов. В исследовании, проведенном Alzamil H, et al., было показано, что сывороточные концентрации ФНО-α у пациентов с СД коррелируют с ИР и уровнем гликированного гемоглобина. Повышенные уровни фактора были связаны с коморбидным эффектом ожирения и СД, тогда как уровни лептина были связаны только с ожирением. Авторами исследования предполагается, что дальнейшее изучение данного фактора может расширить возможности мониторинга СД, особенно у пациентов с ожирением [35]. Противоречивые результаты были получены Lazar-Poloczek E, et al., в исследование которых были включены пациенты с дилатационной неишемической кардиомиопатией как с ожирением, так и с нормальным весом. Концентрации ФНО-α в сыворотке крови больных не зависели от наличия ожирения, однако уровни растворимого рецептора sTNFr1 (soluble Tumor Necrosis Factor receptor), напротив, были более высокими у пациентов с нормальным весом. Также уровни рецепторов sTNFr1 и sTNFr2 коррелировали с уровнем СРБ, но только в группе пациентов с нормальным весом, тогда как для уровней самого лиганда ФНО-α статистически значимых различий получено не было. В этом аспекте интересным является мнение авторов работы о перспективности исследования сывороточных уровней рецепторов sTNFr1 и sTNFr2 в качестве биомаркеров воспаления, ассоциированных с ожирением, у больных с дилатационной неишемической кардиомиопатией, а также в качестве предикторов эффективности лечения перед назначением анти-ФНО терапии [36].

Галектин-3 — белок, кодирующийся геном *LGALS3*, состоящий из 130 аминокислотных остатков, в структуре которого присутствует специфический элемент — домен, распознающий углеводы — CRD (carbohydrate recognizing domain). В человеческом организме галектин-3 участвует в различных биологических процессах, включая фиброгенез, пролиферацию фибробластов, регуляцию ремоделирования кардиоваскулярной системы. Галектин

считается перспективным биомаркером, гиперсекреция которого ассоциирована с сердечной недостаточностью, а его значение в качестве биомаркера ожирения в настоящее время активно изучается [30]. В исследовании, проведенном Gopal DM, et al., анализировалась связь циркулирующих концентраций галектина-3 с развитием осложнений у асимптоматических пациентов молодого возраста с ожирением. Согласно полученным результатам, галектин-3 был ассоциирован с развитием метаболической болезни сердца и легочной гипертензии, тогда как традиционные факторы риска — N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и фоллистатин-подобный белок 3 не проявили себя в исследуемой группе. Таким образом, галектин-3 показал себя как потенциальный биомаркер для преคลินิกской идентификации сердечной недостаточности и легочной гипертензии у пациентов с ожирением, что позволит создавать целевые группы для превентивного вмешательства [37].

Таким образом, биомаркеры воспаления могут быть новыми потенциальными факторами в оценке риска развития метаболического синдрома, кардиоваскулярных, ревматологических и инфекционных осложнений ожирения и могут лечь в основу высокодоступных и неинвазивных лабораторных подходов в диагностике, мониторинге и прогнозировании ожирения и сопутствующих состояний.

Белки теплового шока

Белки теплового шока (Heat shock proteins, HSP) — перспективная группа биомаркеров, ассоциированных с состоянием сердечно-сосудистой системы. Синтез белков теплового шока происходит во всех клетках человеческого организма, содержащих ядро. В ответ на воспаление, интоксикацию или гипоксию экспрессия этих белков увеличивается. При этом имеются свидетельства о связи ряда белков теплового шока, таких как HSP27, HSP60 и HSP70, с ожирением. В настоящее время значение данных маркеров изучено недостаточно, однако накоплены свидетельства о связи данной группы соединений с различными кардиоваскулярными состояниями, при этом повышенные концентрации данных белков были ассоциированы с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, атеросклероза [38, 39].

Sell H, et al. в своем исследовании демонстрируют связь HSP60 с динамикой ожирения на фоне бариатрического хирургического вмешательства. Уровни HSP60 были значительно повышены у больных с морбидным ожирением, уменьшаясь после снижения веса, достигнутого с помощью хирургического воздействия. Также концентрации

анализируемого белка положительно коррелировали с уровнем триглицеридов, аполипопротеина В, гликированного гемоглобина и СРБ. Таким образом, HSP60 отражал динамику заболевания и проявлял связь с показателями липидного обмена и воспаления [40].

В исследовании Yildirim O, et al. определялась роль белков теплового шока HSP60 и HSP70 в развитии воспаления и у пациентов с заболеванием почек, связанным с ожирением (ORKD, obesity-related kidney disease). Исследование показало значимое повышение уровня HSP60 в сыворотке крови по сравнению с контрольными группами лиц как с нормальным весом, так и с ожирением. Для HSP70 значимых различий получено не было, тогда как у HSP60 была выявлена связь не только с наличием ORKD, но и с экскрецией общего белка мочи. Авторами предполагается, что HSP60 играет роль в инициации и прогрессировании поражения почек, при этом данный белок запускает воспалительную реакцию у пациентов с ожирением [41].

Таким образом, белки теплового шока — актуальная цель для исследований в области клинической лабораторной диагностики ожирения, при этом наличие доступных иммуноферментных методов открывает хорошие перспективы как для фундаментальных исследований, так и потенциал для клинического внедрения в случае успешной валидации данных биомаркеров.

Другие потенциальные биомаркеры и лабораторные подходы в диагностике ожирения. Помимо описанных выше адипокинов, воспалительных цитокинов и белков теплового шока, при ожирении потенциальным значением может обладать ряд менее специфичных показателей и систем различных факторов, включая систему инсулиноподобных факторов роста, натрийуретические пептиды, ряд

генетических маркеров, включая микро-РНК, анализ уровня нутриентов, а также исследование показателей окислительного стресса [2-4, 31]. Данные направления лабораторной науки, безусловно, заслуживают определенного внимания, однако не так специфичны относительно проблемы биомаркеров ожирения. Формат публикации не позволяет в кратком обзоре рассмотреть все указанные методологические подходы и системы факторов, которые заслуживают отдельного углубленного анализа не только в аспекте лабораторной диагностики ожирения, но и в целом касаясь профилактики и ранней диагностики широкого спектра хронических заболеваний.

Заключение

Учитывая состояние лабораторной диагностики в настоящее время, можно заключить, что наиболее целесообразным и доступным методом, отражающим текущий биологический статус пациента на момент взятия материала, является количественный иммуноферментный анализ с его вариациями, с помощью которого возможно определение концентраций различных биологически активных соединений, включая адипокины, биомаркеры воспаления и белки теплового шока в биологических жидкостях. Такой подход открывает потенциальные возможности для создания комплексных панелей неинвазивных лабораторных тестов для больных с ожирением, позволяющих обойти ограничение и недостаточную диагностическую эффективность отдельных биомаркеров при изолированном использовании.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: evaluation and management of patients. M.: NMRC TPM Russian Ministry of Health, 2021. p. 174. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021. с. 174. ISBN: 978-5-9907556-0-4.
2. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558-66. doi:10.1007/s00125-018-4787-8.
3. Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism*. 2019;93:18-24. doi:10.1016/j.metabol.2019.01.003.
4. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:507-24. doi:10.1038/s41574-019-0230-6.
5. Paillaud E, Poisson J, Granier C, et al. Serum Leptin Levels, Nutritional Status, and the Risk of Healthcare-Associated Infections in Hospitalized Older Adults. *Nutrients*. 2022;14(1):226. doi:10.3390/nu14010226.
6. Matosyan KA, Oranskaya AN, Gurevich KG, et al. Biochemical markers of obesity in the 18-25-year-old patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):34-9. (In Russ.) Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М. и др. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18-25 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-34-39.
7. Troshina EA, Komshilova KA, Ershova EV, et al. Obesity (essential laboratory diagnostic tests). Guidelines for general medical practitioners. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):48-50. (In Russ.) Трошина Е.А., Комшилова К.А., Ершова Е.В. и др. Ожирение (необходимые лабораторные методы диагностики). Методические рекомендации для врачей первичного звена. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):48-50. doi:10.26442/20751753.2019.12.190680.
8. Kornoukhova LA, Denisov NL, Marchenko VN, et al. Early diagnosis of hepatic metabolic disorders in obese patients.

- Gastroenterology. 2019;8(163):35-43. (In Russ.) Корноухова Л. А., Денисов Н. Л., Марченко В. Н. и др. Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении. Гастроэнтерология. 2019;8(163):35-43. doi:10.31550/1727-2378-2019-163-8-35-43.
9. Almahboub FA, Md Mokhtar AH, Malik IA, et al. Leptin and reproductive dysfunction in obese men. *Andrologia*. 2020; 52(1):e13433. doi:10.1111/and.13433.
10. Zulfania Khan A, Ghaffar T, et al. Correlation between serum leptin level and Body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes Mellitus. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(1):3-6. doi:10.5455/JPMA.301135.
11. Qin Z, Yang Q, Yang M, et al. Serum leptin concentration can predict cardiovascular outcomes and all-cause death in maintenance hemodialysis patients. *Clin Chim Acta*. 2021; 520:87-94. doi:10.1016/j.cca.2021.06.003.
12. Peng Y, Yang H, Song J, et al. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:845165. doi:10.3389/fendo.2022.845165.
13. Alatas SE, Yavuz Dogu S, Kilic D, et al. Comparison of serum adiponectin and osteopontin levels along with metabolic risk factors between obese and lean women with and without PCOS. *Endokrynol Pol*. 2020;71(6):497-503. doi:10.5603/EP.a2020.0074.
14. Kurose S, Onishi K, Takao N, et al. Association of serum adiponectin and myostatin levels with skeletal muscle in patients with obesity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245678. doi:10.1371/journal.pone.0245678.
15. Zhang Y, Peltonen M, Andersson-Assarsson JC, et al. Elevated adiponectin predicts the development of rheumatoid arthritis in subjects with obesity. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(6):452-60. doi:10.1080/03009742.2020.1753808.
16. Tanyanskiy DA, Shavva VS, Dizhe EB, et al. Adiponectin stimulates apolipoprotein A-1 gene expression in HEPG2 cells via AMPK, PPAR-alpha, and LXR signalling mechanisms. *Biochemistry*. 2022;87(11):1700-8. (In Russ.) Тянянский Д. А., Шавва В. С., Дижэ Э. Б. и др. Адипонектин стимулирует экспрессию гена аполипопротеина А-1 в клетках НерГ2 через сигнальные пути АМРК, РРАР-альфа и LXR. Биохимия. 2022;87(11):1700-8. doi:10.31857/S0320972522110148.
17. El Wakeel MA, El-Kassas GM, Kamhawy AH, et al. Serum Apelin and Obesity-Related Complications in Egyptian Children. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(8):1354-8. doi:10.3889/oamjms.2018.312.
18. Yin C, Zhang H, Zhang M, et al. Adropin and apelin-12 efficiently predict metabolic syndrome in obese children. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1132-9. doi:10.1111/pedi.13101.
19. Listopad OV, Bazhenova EA, Ionin VA, et al. Apelin and heart remodeling in patients with abdominal obesity. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(2):17-9. (In Russ.) Листопад О. В., Баженова Е. А., Ионин В. А. и др. Апельин и ремоделирование сердца у больных абдоминальным ожирением. Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2015;22(2):17-9. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-2-17-19.
20. Kollari E, Zografou I, Sampanis C, et al. Serum adipokine levels in patients with type 1 diabetes are associated with degree of obesity but only resistin is independently associated with atherosclerosis markers. *Hormones (Athens)*. 2022;21(1):91-101. doi:10.1007/s42000-021-00328-9.
21. Gussaova SS, Bobkova IN, Stavrovskaya EV, et al. Serum level of resistin and insulin resistance in patients with morbid obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (supplement 1):78. (In Russ.) Гуссаова С. С., Бобкова И. Н., Ставровская Е. В. и др. Уровень сывороточного резистина и инсулинорезистентность у больных морбидным ожирением. Нефрология. 2019; 23 (приложение 1):78. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88.
22. Zengi S, Zengi O, Kirankaya A, et al. Serum omentin-1 levels in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(3):247-51. doi:10.1515/jpem-2018-0231.
23. Xu T, Li Y, Su Y, et al. Serum omentin-1 and risk of one-year mortality in patients with ischemic stroke. *Clin Chim Acta*. 2020;505:167-71. doi:10.1016/j.cca.2020.03.007.
24. Draganova AS, Polyakova EA, Kolodina DA, et al. Concentration omentin-1 in the serum of patients with coronary heart disease. *Translational Medicine*. 2019;6(6):5-13. (In Russ.) Драганова А. С., Полякова Е. А., Колодина Д. А. и др. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(6):5-13. doi:10.18705/2311-4495-2019-6-6-5-13.
25. Elkabany ZA, Hamza RT, Ismail EAR, et al. Serum visfatin level as a noninvasive marker for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity: relation to transient elastography with controlled attenuation parameter. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(8):1008-16. doi:10.1097/MEG.0000000000001608.
26. Radzicka-Mularczyk S, Zaborowski MP, Brązert J, et al. Serum visfatin as a metabolic biomarker in obese patients with gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021;46(4):396-405. doi:10.23736/S2724-6507.20.03280-0.
27. Rowicka G, Dyląg H, Chełchowska M, et al. Serum Calprotectin and Chemerin Concentrations as Markers of Low-Grade Inflammation in Prepubertal Children with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7575. doi:10.3390/ijerph17207575.
28. Mosialou I, Shikhel S, Luo N, et al. Lipocalin-2 counteracts metabolic dysregulation in obesity and diabetes. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20191261. doi:10.1084/jem.20191261.
29. Shulkina SG, Schekotov VV, Smirnova EN, et al. Vascular Endothelial Growth Factor and lipocalin-2 as markers of early nephron damage in patients with hypertension and obesity. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(1):48-52. (In Russ.) Шулькина С. Г., Щекотов В. В., Смирнова Е. Н. и др. Васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин 2 как маркеры раннего повреждения нефрона у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением. Современные технологии в медицине. 2016;8(1):48-52. doi:10.17691/stm2016.8.1.20.
30. Drapkina OM, Deeva TA. Prognostic significance of galectin-3 measurement in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):40-7. (In Russ.) Драпкина О. М., Деева Т. А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и не-алкогольной жировой болезнью печени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):40-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-40-47.
31. Nimtsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*. 2019;92:61-70. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.006.
32. Vandebergh M, Becelaere S. CHARGE Inflammation Working Group; Dubois B, Goris A. Body Mass Index, Interleukin-6 Signaling and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *Front Immunol*. 2022;13:834644. doi:10.3389/fimmu.2022.834644.

33. Alissa EM, Algarni SA, Khaffji AJ, et al. Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(8):1133-7. doi:10.1080/01443615.2019.1697219.
34. Pirowska M, Podolec K, Lipko-Godlewska S, et al. Level of inflammatory cytokines tumour necrosis factor α , interleukins 12, 23 and 17 in patients with psoriasis in the context of metabolic syndrome. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2019;36(1):70-5. doi:10.5114/ada.2018.73136.
35. Alzamil H. Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *J Obes*. 2020;2020:5076858. doi:10.1155/2020/5076858.
36. Lazar-Poloczec E, Romuk E, Jachec W, et al. Levels of TNF- α and Soluble TNF Receptors in Normal-Weight, Overweight and Obese Patients with Dilated Non-Ischemic Cardiomyopathy: Does Anti-TNF Therapy Still Have Potential to Be Used in Heart Failure Depending on BMI? *Biomedicines*. 2022;10(11):2959. doi:10.3390/biomedicines10112959.
37. Gopal DM, Ayalon N, Wang YC, et al. Galectin-3 Is Associated With Stage B Metabolic Heart Disease and Pulmonary Hypertension in Young Obese Patients. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011100. doi:10.1161/JAHA.118.011100.
38. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):109-14. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Гатаулин Р. Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):109-14. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
39. Ponasenko OA, Gankovskaya LV, Svitich OA. The role of the heat shock protein 70 in the pathogenesis of cardiovascular pathology. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(2):201-8. (In Russ.) Понасенко О. А., Ганковская Л. В., Свитич О. А. Роль белка теплового шока 70 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):201-8. doi:10.15789/1563-0625-2019-2-201-208.
40. Sell H, Poitou C, Habich C, et al. Heat Shock Protein 60 in Obesity: Effect of Bariatric Surgery and its Relation to Inflammation and Cardiovascular Risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(12):2108-14. doi:10.1002/oby.22014.
41. Yildirim O, Tatar E. The Roles of Heat Shock Protein-60 and 70 and Inflammation in Obesity-Related Kidney Disease. *Cureus*. 2022;14(9):e28675. doi:10.7759/cureus.28675.

Эффективная терапия артериальной гипертензии с позиции пациентоориентированной медицины

Подзолков В. И., Ветлужская М. В., Брагина А. Е., Абрамова А. А., Лория И. Ж.,
Медведев И. Д., Аквицкая Д. В.

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

В статье представлены современные данные о выборе антигипертензивных препаратов с позиции пациентоориентированной медицины. Представлены преимущества комбинированной стартовой терапии с точки зрения влияния на приверженность терапии, достижения целевых цифр артериального давления, органопroteкции. Приведены данные об эффективности фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и тиазидоподобного диуретика, в частности, наиболее часто используемого ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и индапамида пролонгированного действия. Данная комбинация обладает не только высокой эффективностью, но и метаболической нейтральностью, что позволяет использовать ее у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, заболеваниями печени. Приводятся данные о новых положительных эффектах лизиноприла и индапамида, в частности, о влиянии индапамида на кишечную микробиоту. Описаны потенциальные преимущества данной комбинации в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии у российских пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность терапии, фиксированная комбинация, лизиноприл, индапамид, органопroteкция.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Поступила 21/02-2023

Рецензия получена 19/03-2023

Принята к публикации 06/04-2023



Для цитирования: Подзолков В. И., Ветлужская М. В., Брагина А. Е., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Медведев И. Д., Аквицкая Д. В. Эффективная терапия артериальной гипертензии с позиции пациентоориентированной медицины. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3539. doi:10.15829/1728-8800-2023-3539. EDN UXKKXM

Effective therapy of hypertension from the standpoint of patient-centered medicine

Podzolkov V. I., Vetluzhskaya M. V., Bragina A. E., Abramova A. A., Loria I. Zh., Medvedev I. D., Akvitskaya D. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The article presents current data on the choice of antihypertensives from the standpoint of patient-centered medicine. The advantages of combined initial therapy includes high medical adherence, achievement of target blood pressure, and organ protection. Data on the effectiveness of a fixed-dose combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a thiazide-like diuretic, in particular, the most commonly used angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and long-acting indapamide, are presented. This combination is not only highly effective, but also metabolically neutral, which allows it to be used in patients with obesity, diabetes, and liver diseases. Data are presented on the new favorable effects of lisinopril and indapamide, in particular, on the effect of indapamide on the intestinal microbiota. The potential advantages of this combination as an initial therapy for hypertension in Russian patients are described.

Keywords: hypertension, adherence to therapy, fixed-dose combination, lisinopril, indapamide, organ protection.

Relationships and Activities. The publication of this article was supported by the Gedeon Richter company, which did not affect the authors' opinion.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Vetluzhskaya M. V.* ORCID: 0000-0001-9733-4813, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Abramova A. A. ORCID: 0000-0002-3311-6072, Loria I. Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Medvedev I. D. ORCID: 0000-0003-4210-2841, Akvitskaya D. V. ORCID: 0000-0002-5430-403X.

*Corresponding author:
vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru

Received: 21/02-2023

Revision Received: 19/03-2023

Accepted: 06/04-2023

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Ветлужская М. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Абрамова А. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3311-6072, Лория И. Ж. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Медведев И. Д. — к.м.н., доцент факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Аквицкая Д. В. — ординатор кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5430-403X].

For citation: Podzolkov V. I., Vetluzhskaya M. V., Bragina A. E., Abramova A. A., Loria I. Zh., Medvedev I. D., Akvitskaya D. V. Effective therapy of hypertension from the standpoint of patient-centered me-

dicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3539. doi:10.15829/1728-8800-2023-3539. EDN UXKKXM

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный(-е) препарат(-ы), АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет повысить приверженность пациентов терапии и ее эффективность за счет достижения целевых цифр артериального давления и органопroteкции.

Что добавляют результаты исследования?

- Фиксированная комбинация лизиноприла и индапамида пролонгированного действия наиболее целесообразна в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, заболеваниями печени в связи с особенностью фармакодинамики данных препаратов.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of fixed-dose combinations of antihypertensive agents makes it possible to increase medical adherence and effectiveness of therapy by achieving target blood pressure and organ protection.

What might this study add?

- A fixed-dose combination of lisinopril and long-acting indapamide is most appropriate as an initial therapy for hypertension in patients with obesity, metabolic syndrome, liver diseases due to its pharmacodynamics features.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу наиболее распространенных в мире хронических неинфекционных заболеваний взрослого населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за период с 1975 по 2015гг число лиц, страдающих АГ, увеличилось с 594 млн до 1,13 млрд¹. С возрастом частота АГ растет, достигая 60% у лиц >60 лет. Тенденция к росту заболеваемости АГ, наиболее заметная в странах с низким и средним уровнем дохода, обусловлена не только старением населения, но и кластеризацией (от "кластер" — "совокупность взаимосвязанных объектов") таких факторов риска, как ожирение, нерационально питание, малоподвижный образ жизни [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), крупнейшего российского эпидемиологического исследования, распространенность АГ в России в 2011г составила 44% [2] и, согласно результатам ЭССЕ-РФ-2, возросла до 45,8% в 2017г [3]. При этом основной прирост заболеваемости АГ наблюдался у мужчин, что, возможно, связано с большей частотой ожирения, курения и злоупотребления алкоголем [2]. Наряду с высокой распространенностью, для АГ характе-

рен низкий уровень приверженности больных терапии. В метаанализе 2022г с включением 27785595 больных АГ от 27 до 40% пациентов не придерживались назначенного лечения, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода населения [4]. Целевого уровня артериального давления (АД) достигают не >17-31% пациентов в странах с высоким уровнем дохода [5]. В России, по данным скринингового исследования МММ-19 (May Measurement Month 2019), лишь 73,6% пациентов с АГ получают антигипертензивную терапию (АГТ), при этом >1/3 пропускают прием препаратов, а целевого уровня АД достигают только 17,2% женщин и 11,8% мужчин [6]. По данным Росстата, численность населения России на 01 января 2023г составляет 146424 тыс. человек², таким образом, около 17 млн пациентов нуждаются в назначении АГТ, а от 7,9 до 11,5 млн — в ее коррекции. Важно отметить, что помимо высокой распространенности, низкой информированности и приверженности терапии пациентов, АГ сохраняет лидирующее положение среди причин смерти у взрослого населения в развитых странах. Уровень систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. определяет 70% мировой смертности и летальности [7]. Ежегодно от АГ умирает ~10,8 млн человек, а бремя болезни (DALY — Disability-Adjusted Life Years, годы жизни, скорректированные на инвалидность) достигает 235 млн/год [8]. В период пандемии COVID-19 (COrona Virus Disease 2019, новая

¹ World Health Organization. Global NCD target: prevent heart attacks and strokes through drug therapy and counselling. Geneva (CH): WHO; 2016 [cited 2023 Feb 05]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312283>.

² <https://showdata.gks.ru/report/278928/>.

коронавирусная инфекция 2019г) проблемы АГ стали еще более актуальными, т.к. наличие данного заболевания ассоциировано с риском тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [9]. Таким образом, эффективное лечение АГ остается одной из первоочередных задач практического здравоохранения в России и мире.

Методологические подходы

Поиск литературных источников для обзора проводился на русском и английском языках в системах индексирования научных публикаций PubMed, Google Scholar, Web of Science и Cyberleninka. В качестве поисковых запросов были использованы ключевые слова и словосочетания: "артериальная гипертензия", "приверженность терапии", "фиксированная комбинация", "лизиноприл", "индапамид", "органопroteкция"; "arterial hypertension", "adherence to treatment", "fixed-dose combination", "lisinopril", "indapamide", "organoprotection". Поиск проводили по заголовкам и ключевым словам. Глубина поиска составила 10 лет, за исключением более ранних фундаментальных работ, посвященных изучению механизмов действия антигипертензивных препаратов (АГП), а также крупных рандомизированных клинических исследований. Всего отобрано 38 публикаций.

Результаты

Основной целью лечения АГ является увеличение продолжительности жизни и снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений за счет достижения целевых уровней АД и органопroteкции. В многочисленных исследованиях была показана низкая эффективность монотерапии при АГ [10, 11]. Целевых уровней АД достигает лишь 1/3 пациентов, получающих один АГП [12], а снижение уровня АД в 5 раз ниже по сравнению с комбинированной терапией из двух препаратов разных классов [10]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) ~90% пациентов с АГ нуждались в назначении не <2 АГП для достижения целевых уровней АД [13]. В исследовании STITCH (Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension) назначение комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретика обеспечило лучший контроль за уровнем АД по сравнению с постепенной титрацией дозы одного АГП в течение 6 мес. [14]. В исследовании PATHWAY (Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy) сочетание лозартана и гидрохлортиазида было эффективнее по сравнению с монотерапией любым из этих препаратов, при этом по частоте отмены препаратов из-за возникновения побочных явлений сравниваемые группы не различались [15]. Согласно современным клиническим рекомендациям, опти-

мальная тактика ведения пациентов с АГ подразумевает назначение комбинации 2 препаратов с взаимодополняющими механизмами действия в качестве стартовой терапии, кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., >80 лет и с синдромом старческой астении [16]. Однако увеличение количества препаратов и сложность режима их приема, как правило, приводит к снижению приверженности терапии, что, в свою очередь, неблагоприятно влияет на прогноз пациентов. В метаанализе 2017г, включавшем 1356188 пациентов с АГ, было показано, что низкая приверженность к терапии достоверно повышает риск развития инсультов [17]. Одним из важных решений этой проблемы является использование фиксированных комбинаций препаратов в одной таблетке. Согласно данным двух метаанализов (2010г и 2017г), назначение фиксированной комбинации АГП в одной таблетке улучшает приверженность пациентов терапии, приводит к более выраженному снижению АД по сравнению со свободной комбинацией отдельных препаратов и, таким образом, повышает эффективность лечения и улучшает прогноз [18, 19]. Аналогичные результаты были получены в крупном когортном исследовании с участием 484493 пациентов: при старте терапии с фиксированной комбинацией АГП вероятность приверженности лечению была на 13% выше [20]. В исследовании Verma AA, et al. [21], включавшем 13350 участников, назначение фиксированной комбинации пожилым пациентам >65 лет снижало частоту неблагоприятных исходов (смерти или госпитализации по причине острого инфаркта миокарда, инсульта или сердечной недостаточности) в течение 5-летнего периода наблюдения, при этом количество дней, когда пациенты принимали назначенную АГТ, было выше на 28%. Ранее одним из обоснований применения в клинической практике свободной комбинации АГП являлось предположение о влиянии времени приема лекарств на эффективность терапии и прогноз пациентов. Однако исследование TIME (The Treatment in Morning versus Evening) показало, что частота сердечно-сосудистых событий не зависит от режима приема АГП [22]. Таким образом, старт терапии АГ с фиксированных комбинаций в одной таблетке имеет явные преимущества по сравнению со свободной комбинацией не только для пациента и лечащего врача, но и для системы здравоохранения в целом, что представлено на рисунке 1.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и лечению АГ у взрослых 2020г, к рациональным относятся комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину с антагонистом кальция или тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [16].

ДИРОТОН® ПЛЮС

индапамид + лизиноприл

- Контроль артериального давления¹
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка¹
- Оптимальный уровень безопасности¹



Зона комфортного давления

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДИРОТОН® ПЛЮС

Регистрационный номер: ЛП-004534 от 01.07.2021.

Торговое наименование: Диротон® Плюс.

Группировочное наименование: индапамид + лизиноприл. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: C09BA03. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Показания к применению: Эссенциальная артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида, повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата, ангионевротический отёк в анамнезе, включая отёк Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отёк, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокалиемия, одновременное применение препарата Диротон® Плюс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²), беременность или грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Способ применения и дозы: Внутрь. Препарат Диротон® Плюс можно принимать независимо от приема пищи. Препарат Диротон® Плюс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериальной гипертензии на фоне приема лизиноприла и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате. Рекомендованная доза составляет 1 капсулу в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

Побочные действия, ожидающиеся при одновременном применении индапамида и лизиноприла: макулопапулезная сыпь; геморрагический васкулит; головокружение, головная боль, утомляемость, диарея, сухой кашель и тошнота; выраженное снижение АД; нарушение функции почек. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года для дозировок 1,5 + 10 мг и 1,5 + 20 мг и 2 года – для дозировки 1,5 + 5 мг. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату Диротон® Плюс. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс.



Рис. 1 Преимущества фиксированных комбинаций АГП.

Примечание: АД — артериальное давление.

При этом в качестве стартовой АГТ в отсутствии особых клинических ситуаций предпочтительнее комбинация блокатора РААС и диуретика (или антагониста кальция), желательна фиксированная для повышения приверженности терапии.

ИАПФ и диуретики являются наиболее часто назначаемыми АГП [5]. Антигипертензивный эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков преимущественно обусловлен их действием на начальную часть дистальных извитых канальцев и усилением натрийуреза. Однако для диуретиков характерно возникновение реактивного повышения уровней ренина и альдостерона в крови за счет активации РААС, что ограничивает их антигипертензивный эффект. ИАПФ реализуют свое действие за счет снижения продукции ангиотензина II, а также подавления распада брадикинина, что приводит к снижению активности РААС и усилению эффектов калликреин-кининовой системы. Совместное использование диуретика и ИАПФ позволяет нивелировать побочные эффекты отдельных препаратов — снизить реактивную гиперренинэмию и гиперальдостеронизм, а также риск гипокалиемии на фоне терапии диуретиками за счет добавления ИАПФ или повысить активность ренина у пациентов с гипорениновой АГ при добавлении к ИАПФ диуретика. Кроме того, диуретик и ИАПФ потенцируют взаимный эффект, что позволяет использовать более низкие дозы каждого отдельного препарата для достижения целевых уровней АД и, следовательно, снижать вероятность дозозависимых побочных явлений.

В систематическом обзоре и метаанализе 2020г, в котором сравнивалось влияние классов АГП на

основные сердечно-сосудистые конечные точки, показано, что ИАПФ наиболее эффективны в снижении риска острого инфаркта миокарда, а назначение диуретиков ассоциировано с более низким риском реваскуляризации коронарных артерий [23]. Согласно данным многочисленных клинических исследований, назначение ИАПФ вместе с диуретиком целесообразно при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), а также у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), диабетической и недиабетической нефропатией [10, 24].

Таким образом, комбинация ИАПФ и диуретика является безопасной, хорошо переносимой, эффективной и, вследствие этого, одной из наиболее часто назначаемых в России и мире [25]. В России врачи часто отдают предпочтение фиксированной комбинации, содержащей индапамид пролонгированного действия и лизиноприл, т.к. в ее состав входят хорошо изученные препараты с подтвержденной эффективностью и безопасностью [26]. Наличие вариантов фиксированных комбинаций (1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг) позволяет реализовать принцип пациентоориентированности, первостепенный для современного здравоохранения, и упростить подбор и титрование дозы на приеме врача в каждом конкретном случае. Чем же обусловлен выбор конкретных компонентов данной комбинации — индапамида в качестве диуретика и лизиноприла как представителя ИАПФ?

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уже длительное время широко используются для лечения АГ. Несмотря на антигипертензивную эффективность тиазидов, в частности, гидрохлортиазида,

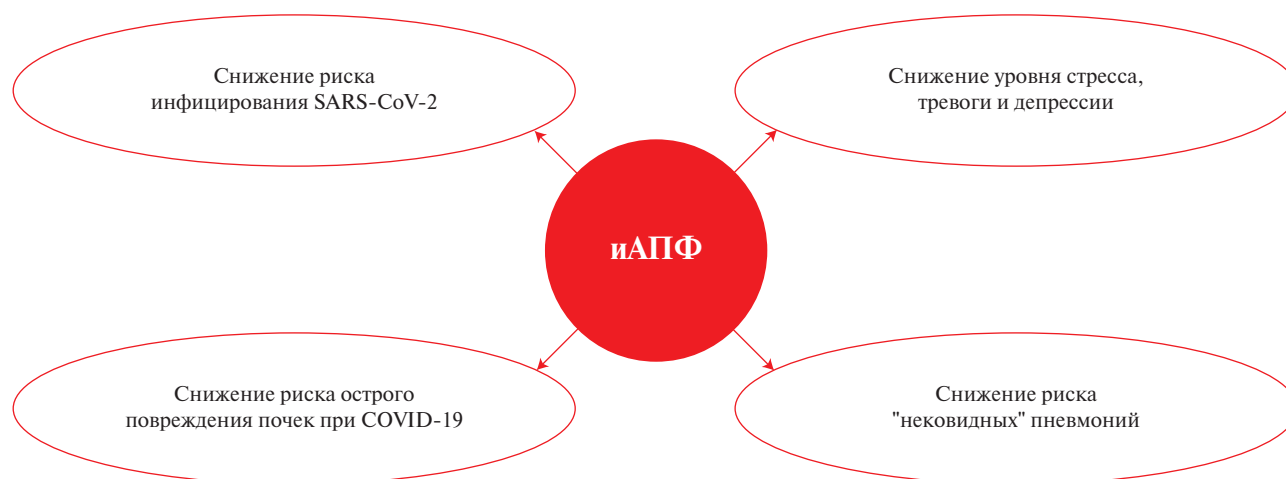


Рис. 2 Дополнительные положительные эффекты иАПФ в период пандемии COVID-19.

Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром.

их применение требует тщательного мониторингирования ряда лабораторных показателей ввиду неблагоприятного метаболического профиля данных препаратов и риска развития гипокалиемии, гипомagneмии, гиперурикемии и гипергликемии. Назначение средних и высоких доз гидрохлортиазида часто приводит к гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Поэтому тиазиды противопоказаны пациентам с подагрой, исходной гипокалиемией, а также нежелательны при сахарном диабете и дислипидемии³. Тиазидоподобные диуретики, представленные на российском рынке такими препаратами, как хлорталидон, индапамид и индапамид ретард, имеют меньше побочных эффектов и оказывают более продолжительный диуретический эффект по сравнению с гидрохлортиазидом. Механизм действия этих препаратов при АГ основан на повышении диуреза и натрийуреза, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, а также связан с эффектом на гладкомышечные клетки артериол с последующей периферической вазодилатацией и снижением общего периферического сопротивления сосудов [27]. Для тиазидов и тиазидоподобных диуретиков характерна высокая биодоступность, достигающая максимума у индапамида: 90-95%. Время полувыведения у данных препаратов превышает 12 ч, что позволяет назначать их один раз/сут. и достигать стойкого антигипертензивного эффекта. У пролонгированной формы индапамида время полувыведения составляет 14-24 ч (в среднем 18 ч), а его применение гарантирует более плавное высвобождение

в течение всего периода действия — от 17 до 27% в первые 4 ч, 35-55% до 8 ч и $\geq 70\%$ после 16 ч приема препарата⁴. Благодаря этому пациенты, получающие пролонгированную форму индапамида, лучше переносят терапию, а побочные явления возникают реже. При этом следует отметить, что антигипертензивная активность индапамида не только не уступает гидрохлортиазиду и хлорталидону, но и превосходит их [28]. Кроме того, важным преимуществом индапамида, по сравнению с другими диуретиками, является его нейтральный метаболический профиль: препарат не влияет на липидный и углеводный обмен, что позволяет его использовать у пациентов с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом [29]. Наряду с антигипертензивным эффектом в исследованиях продемонстрировано положительное влияние индапамида на органы-мишени при АГ и сопутствующих заболеваниях: снижение уровня микроальбуминурии у больных сахарным диабетом [30], уменьшение массы миокарда левого желудочка [31], снижение риска развития новых случаев ХСН [29]. Рядом авторов высказывается гипотеза о положительном влиянии тиазидоподобных диуретиков, в т.ч. индапамида, на состояние кишечной микробиоты, что было продемонстрировано при компьютерном моделировании [32]. Предполагается, что индапамид может ингибировать дигидрофолат редуктазу кишечной микрофлоры. Подавление активности данного фермента способствует увеличению количества бутират-продуцирующих бактерий и самого бутирата, положительно влияющего

³ Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. [Updated 2023 Jan 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918>.

⁴ Kbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918>.

на барьерную функцию кишечной стенки, гликемический профиль, снижающего уровень воспалительных цитокинов и пр. [33, 34]. Помимо вышеописанных эффектов, бутират является вазодилатором [35] и, следовательно, может потенцировать гипотензивный эффект препаратов, повышающих его синтез, в частности индапамида.

Таким образом, индапамид пролонгированного действия имеет ряд преимуществ перед хлорталидом и гидрохлортиазидом, что определяет его лидирующие позиции в лечении пациентов с АГ.

Золотым стандартом терапии АГ являются иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Наряду с эффективностью применения иАПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях, данные препараты обладают дополнительными экстракардиальными положительными эффектами (рисунок 2) [36]. В период пандемии COVID-19 активно обсуждалось применение блокаторов РААС у пациентов с АГ и возможные риски/польза данной терапии с учетом проникновения коронавируса в организм человека преимущественно через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2. В систематическом обзоре и метаанализе 2021г подтверждено, что иАПФ снижают риск инфицирования SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром) и могут уменьшать общую смертность у пациентов с COVID-19. Кроме того, иАПФ на 26% снижают риск так называемых "нековидных" внебольничных пневмоний [36].

Таким образом, целесообразность применения данного класса АГП оправдана как с точки зрения патогенеза АГ, так и COVID-19.

Одним из наиболее известных, хорошо изученных иАПФ является лизиноприл. В США, по данным ретроспективного анализа медицинских карт 95,1 млн пациентов, данный препарат лидирует по частоте назначения, как в своем классе — иАПФ, так и среди всех АГП [37]. К основным показаниям для назначения лизиноприла, согласно рекомендациям FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), относится лечение АГ у взрослых и детей >6 лет [38], а также наличие ХСН [39]. При этом лизиноприл достаточно широко назначается off-label при диабетической нефропатии и протеинурии⁵, в т.ч. при IgA-нефропатии [40]. Всасываемость лизиноприла не зависит от приема пищи, что повышает удобство использования препарата пациентом, а, следовательно, положительно влияет на приверженность терапии. Длительный период полувыведения позволяет контролировать

уровень АД в течение суток и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме. Действие препарата начинается через 1 ч после приема внутрь; пик эффекта развивается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч⁶. В ряде исследований — ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy), TROPHY (TRial Of Preventing HYPertension) и др. — было подтверждено превосходство лизиноприла в достижении и удержании целевых значений АД по сравнению с другими широко используемыми АГП [41]. Кроме того, существует убедительная доказательная база эффективности лизиноприла с точки зрения органопroteкции. Применение лизиноприла в дозе 20 мг/сут. приводило к уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8% у пациентов с АГ [42]. В исследовании Romero C, et al. (2021) [43] прием лизиноприла в течение года сопровождался увеличением уровня антифибротических маркеров сыворотки крови и снижением массы миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ афроамериканского происхождения. У больных АГ и сахарным диабетом терапия лизиноприлом положительно влияла на экскреторную функцию почек, снижала протеинурию, уровень гликозилированного гемоглобина и липидов в крови, способствовала замедлению прогрессирования нефропатии [44]. Лизиноприл можно назначать больным с хронической болезнью почек, а титрация дозы необходима лишь у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин⁷. Важно подчеркнуть возможность использования лизиноприла у пациентов с заболеваниями печени, т.к. препарат является пролекарством и не метаболизируется в печени⁸. Кроме того, лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением, т.к. это единственный гидрофильный иАПФ с продолжительностью действия 24-30 ч, не распределяющийся в жировой ткани.

Несмотря на длительное использование лизиноприла в клинической практике, появляются все новые доказательства дополнительных позитивных эффектов данного препарата, помимо антигипертензивного эффекта. В исследовании CALIBREX (Candesartan vs Lisinopril Effects on the BBrain) лизиноприл доказал свои преимущества по влиянию на жесткость сосудистой стенки у женщин по сравнению с кандесартаном [45]. В экспериментальном исследовании Scisciola L, et al. [46] показано,

⁵ Vargese RT, Jialal I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25, 2022. Diabetic Nephropathy.

⁶ <https://www.rlsnet.ru/drugs/lizinopril-25120>.

⁷ <https://www.lsgtear.ru/diroton-17317.html>.

⁸ <https://www.rlsnet.ru/drugs/lizinopril-25120>.

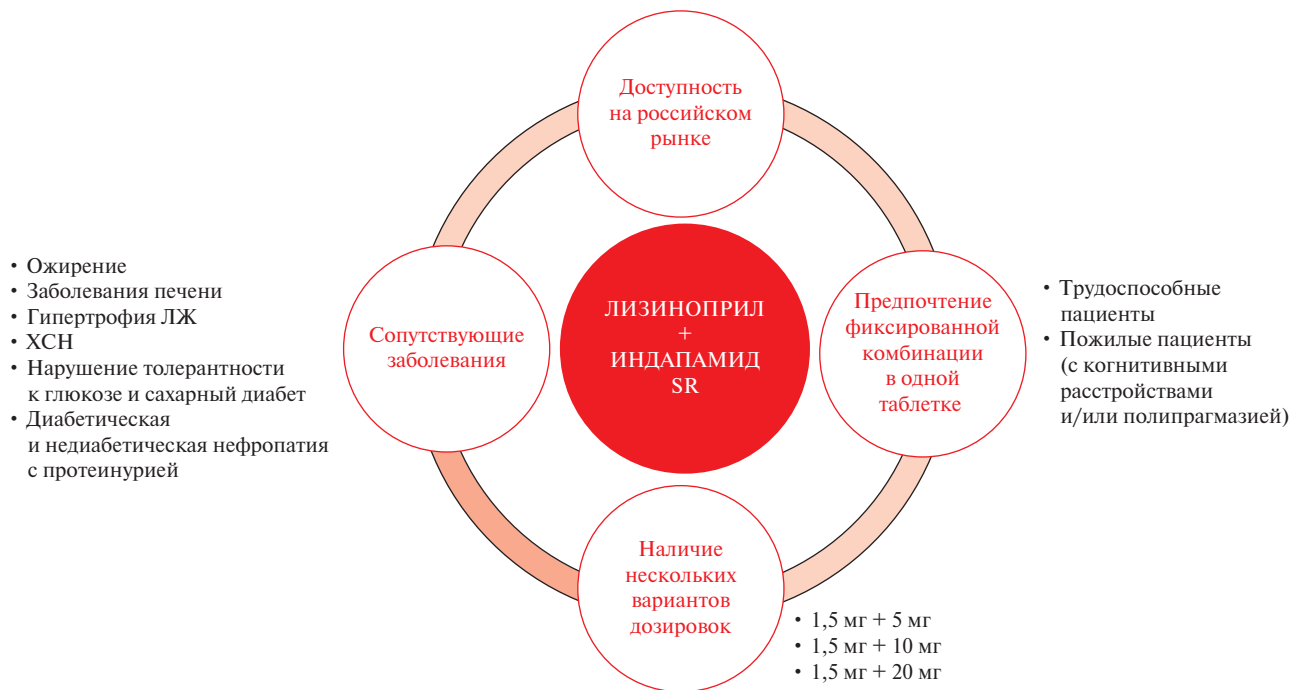


Рис. 3 Факторы, определяющие выбор фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия у больных АГ.

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

что лизиноприл снижает окислительный стресс и развитие фиброза кардиомиоцитов человека, что в дальнейшем может замедлять прогрессирование атеросклероза [46].

Заключение

Более широкое применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия может способствовать повышению эффективности лечения АГ, снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшению качества жизни пациентов. Основные аргументы в пользу выбора данной комбинации представлены на рисунке 3. Подтвержденная эффективность данной комбинации в достижении целевого уровня АД, выраженные органопротективные свой-

ства ее отдельных компонентов, безопасность и целесообразность назначения у пациентов с наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями, наличие фиксированной комбинации индапамида пролонгированного действия и лизиноприла в одной таблетке, возможность выбора дозировок, а также доступность препарата на российском рынке (Диротон Плюс, выпускаемый фирмой Гедеон-Рихтер) делают данный препарат крайне привлекательным для применения в реальной клинической практике в качестве стартовой АГТ у больных АГ.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Литература/References

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
2. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
3. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-

- Analysis Involving 27 Million Patients; J Am Heart Assoc. 2022;11:e026582. doi:10.1161/JAHA.122.026582.
5. NCD Risk Factor Collaboration. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394:639-51. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6.
6. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
7. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043. Erratum in: *JAMA*. 2017;317(6):648. doi:10.1001/jama.2017.0013.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
9. Perez A, Nalajayan M, Shuja I, et al. Hypertension, Obesity, and COVID-19: a Collision of Pandemics. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(6):36. doi:10.1007/s11906-021-01153-6.
10. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
11. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs. *BMJ*. 2003;326(7404):1427-31. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427.
12. Elliott WJ. Is fixed combination therapy appropriate for initial hypertension treatment? *Curr Hypertens Rep*. 2002;4(4):278-85. doi:10.1007/s11906-996-0005-z.
13. Wojtczak D, Kasznicki J, Drzewoski J. Pros and Cons of Polypharmacy in Elderly Patients with Diabetes. *Clin. Diabetol*. 2017;6:34-8. doi:10.5603/DK.2017.0006.
14. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009;53(4):646-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123455.
15. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006986. doi:10.1161/JAHA.117.006986.
16. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
17. Xu T, Yu X, Ou S, et al. Adherence to antihypertensive medications and stroke risk: a dose-response meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006371. doi:10.1161/JAHA.117.006371.
18. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
19. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
20. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2017;32:619-25. doi:10.1007/s11606-016-3972-z.
21. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(6):e1002584. doi:10.1371/journal.pmed.1002584.
22. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME Study): a prospective, randomised, open-label, blinded end-point clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-25. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
23. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Anti-hypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1921618. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21618.
24. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):906-15. doi:10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
25. Soboleva MS, Loskutova EE. Analysis of Preferences in the Use of Fixed-Doses Combinations Antihypertensive Drugs in the Regions of Far-Eastern Federal District. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:265-72. doi:10.2147/CEOR.S251721.
26. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN. Treatment of Hypertension: Is There a Place for Personalization of the Approach in Modern Recommendations? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):449-56. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):449-56. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-05.
27. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13. doi:10.1177/1074248413497257.
28. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.
29. Liang W, Ma H, Cao L, et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2634-42. doi:10.1111/jcmm.13205.
30. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Caro J, et al. The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. *Am J Nephrol*. 2021;52(6):435-49. doi:10.1159/000517020.
31. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18(10):1465-75. doi:10.1097/00004872-200018100-00015.
32. Kaur S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Hydrochlorothiazide and Indapamide bind the NADPH binding site of bacterial Dihydrofolate Reductase: results of an in-silico study and their implications. *In Silico Pharmacol*. 2020;8(1):5. doi:10.1007/s40203-020-00056-9.

33. Maniar K, Moideen A, Mittal A, et al. A story of metformin-butyrate synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: genesis of a wonder drug? *Pharmacol Res.* 2017;117:103-28. doi:10.1016/j.phrs.2016.12.003.
34. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones (Athens).* 2019;18:141-4. doi:10.1007/s42000-019-00093-w.
35. Pluznick JL. Microbial short chain fatty acids and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:25. doi:10.1007/s11906-017-0722-5.
36. Chu C, Zeng S, Hasan AA, et al. Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(6):2475-92. doi:10.1111/bcp.14660.
37. Shah SJ, Stafford RS. Current Trends of Hypertension Treatment in the United States. *Am J Hypertens.* 2017;30:1008-14. doi:10.1093/ajh/hpx085.
38. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD008170. doi:10.1002/14651858.CD008170.pub3.
39. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
40. Olvera Lopez E, Parmar M, Pendela VS, et al. Lisinopril. [Updated 2022 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(12):1577-83. doi:10.1080/14740338.2020.1836151.
41. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients. *Kardiologiya.* 2017;57(9):77-82. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Лизиноприл в лечение больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2017;57(9):77-82. doi:10.18087/cardio.2017.9.10031.
42. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation.* 1997;95(6):1464-70. doi:10.1161/01.cir.95.6.1464. Erratum in: *Circulation* 1997; 96(3):1065. Agabiti-Rosei, E [corrected to Agabiti-,E]; Pessino, A [corrected to Pessina, A].
43. Romero CA, Mathew S, Wasinski B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase anti-fibrotic biomarkers in African Americans with left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens.* 2021;23:1008-16. doi:10.1111/jch.14206.
44. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet.* 1997; 349(9068):1787-92.
45. Rogers SC, Ko YA, Quyyumi AA, et al. Differential Sex-Specific Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blocker Therapy on Arterial Function in Hypertension: CALIBREX Trial. *Hypertension.* 2022;79(10):2316-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19105.
46. Scisciola L, Fontanella RA, Surina, et al. Potential Role of Lisinopril in Reducing Atherosclerotic Risk: Evidence of an Antioxidant Effect in Human Cardiomyocytes Cell Line. *Front Pharmacol.* 2022;13:868365. doi:10.3389/fphar.2022.868365.

Об эффективности применения апабеталона и некоторых других препаратов с эпигенетически ориентированным непрямым действием в лечении сердечной недостаточности

Айтбаев К. А.¹, Муркамилов И. Т.^{2,3}, Фомин В. В.⁴, Муркамилова Ж. А.³,
Кудайбергенова И. О.², Юсупов Ф. А.⁵

¹НИИ молекулярной биологии и медицины. Бишкек; ²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева. Бишкек; ³ГОУ ВПО "Кыргызско-Российский славянский университет". Бишкек, Кыргызстан; ⁴ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; ⁵Ошский государственный университет. Ош, Кыргызстан

Эпигенетическая терапия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последние годы привлекает повышенное внимание сообщества врачей. Свидетельством тому является тот факт, что все больше контролируемых клинических испытаний начинают оценивать предполагаемые положительные эффекты: 1) препаратов прямого эпигенетического действия, например, апабеталона, и 2) перепрофилированных препаратов с возможным непрямым эпигенетическим действием, например, метформина, статинов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2i) и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) при ССЗ, в т.ч. сердечной недостаточности (СН) с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Апабеталон является первым и уникальным эпигенетическим препаратом прямого действия, протестированным у пациентов с ССЗ, а в исследовании BETopMACE было показано снижение частоты первой госпитализации по поводу СН (при любом значении ФВ) и смертности от ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и недавно перенесенным острым коронарным синдромом, что свидетельствует о возможной роли этого препарата и во вторичной профилактике. Пациенты с СНсФВ, по-видимому, получают пользу от добавления к стандартной терапии статинами метформина и SGLT2i благодаря их способности снижать риск смерти. Напротив, гидралазин с изосорбидом динитратом или без него не давал положительных эффектов. При СНнФВ метформин и SGLT2i могут снизить риск возникновения СН и смерти, в то время как клинические испытания с применением статинов дали неоднозначные результаты. Добавление ПНЖК ассоциировалось со значительным

снижением сердечно-сосудистого риска при СНнФВ и при СНсФВ. Однако окончательные данные о пользе прямой и непрямой эпигенетической терапии ССЗ могут быть получены лишь в результате проведения больших клинических испытаний в будущем. Цель настоящего обзора — представить обновленную информацию по эпигенетической терапии ССЗ, полученную в ходе клинических испытаний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, эпигенетические препараты, прямая и непрямая эпигенетическая терапия, апабеталон, клинические испытания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/10-2022

Рецензия получена 03/02-2023

Принята к публикации 28/03-2023



Для цитирования: Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А. Об эффективности применения апабеталона и некоторых других препаратов с эпигенетически ориентированным непрямым действием в лечении сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3457. doi:10.15829/1728-8800-2023-3457. EDN VLEDRF

Effectiveness of apabetalone and some other indirect epigenetic-oriented drugs in the treatment of heart failure

Aitbaev K. A.¹, Murkamilov I. T.^{2,3}, Fomin V. V.⁴, Murkamilova Zh. A.³, Kudaibergenova I. O.², Yusupov F. A.⁵

¹Research Institute of Molecular Biology and Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan; ²I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan; ³Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyzstan; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ⁵Osh State University. Osh, Kyrgyzstan

Epigenetic therapy for cardiovascular disease (CVD) has received increased attention from the medical community in recent years. Evidence of this is the fact that more and more controlled clinical trials evaluate the

beneficial effects of: 1) direct epigenetic drugs, for example, apabetalone, and 2) repurposed drugs with possible indirect epigenetic action, for example, metformin, statins, sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murkamilov.i@mail.ru

[Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-4973-039X, Муркамилов И. Т.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, доцент кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Муркамилова Ж. А. — заочный аспирант кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0002-7653-0433, Кудайбергенова И. О. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-3007-8127, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ORCID: 0000-0003-0632-6653].

inhibitors and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in CVD, including heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) and HF with preserved ejection fraction (HFpEF). Apabetalone is the first and unique direct-acting epigenetic drug tested in patients with CVD, and the BETonMACE study showed a reduction in first hospitalization for HF (at any EF) and CVD mortality in patients with type 2 diabetes (T2D) and recent acute coronary syndrome, suggesting a possible role for this drug in secondary prevention. Patients with HFpEF appear to benefit from the addition of metformin and SGLT2 inhibitors to standard statin therapy due to their ability to reduce the death risk. In contrast, hydralazine with or without isosorbide dinitrate produced no beneficial effects. In HFrEF, metformin and SGLT2 inhibitors may reduce the risk of HF and death, while clinical trials with statins have mixed results. PUFA supplementation was associated with a significant reduction in cardiovascular risk in both HFrEF and HFpEF. However, definitive data on the benefits of direct and indirect epigenetic therapy for CVD can only be obtained from large clinical trials in the future. The purpose of this review was to provide updated information on epigenetic therapy for CVD obtained from clinical trials.

Keywords: cardiovascular disease, heart failure, epigenetic drugs, direct and indirect epigenetic therapy, apabetalone, clinical trials.

Relationships and Activities: none.

Aitbaev K. A. ORCID: 0000-0003-4973-039X, Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Murkamilova Zh. A. ORCID: 0000-0002-7653-0433, Kudaibergenova I. O. ORCID: 0000-0003-3007-8127, Yusupov F. A. ORCID: 0000-0003-0632-6653.

*Corresponding author:
murkamilov.i@mail.ru

Received: 28/10-2022

Revision Received: 03/02-2023

Accepted: 28/03-2023

For citation: Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Kudaibergenova I. O., Yusupov F. A. Effectiveness of apabetalone and some other indirect epigenetic-oriented drugs in the treatment of heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3457. doi:10.15829/1728-8800-2023-3457. EDN VLEDRF

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛЖ — левый желудочек, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с низкой фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ЭПК — эйкозопентаеновая кислота, BETon-MACE — A Phase III Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo-Controlled Clinical Trial in High-Risk Type 2 Diabetes Mellitus Subjects with Coronary Artery Disease to Determine Whether Bromodomain Extraterminal Domain Inhibition Treatment With RVX000222 Increases the Time to Major Adverse Cardiovascular Events.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Традиционная лекарственная терапия недостаточно эффективна в условиях ее применения при сердечной недостаточности (СН), особенно СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).
- Использование как прямых, так и непрямых эпигенетических препаратов, действие которых основано на модификации эпигенетических механизмов регуляции генов, показало многообещающие результаты при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. СН в доклинических исследованиях.

Что добавляют результаты исследования?

- Результаты клинического исследования эпигенетического препарата прямого действия апабеталон показали, что его применение позволяет снизить количество первых госпитализаций по поводу СН и смертность от ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и недавно перенесенным острым коронарным синдромом.
- Клинические испытания перепрофилированных препаратов с непрямым эпигенетически ориентированным действием (метформин, статины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, полиненасыщенные жирные кислоты) показали безопасность, а также эффективность их применения у пациентов с ССЗ, в т.ч. СН, способствуя улучшению диастолической функции и противодействуя гипертрофии левого желудочка, снижению частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий и смерти от ССЗ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Traditional drug therapy is not effective enough in the context of its use in heart failure (HF), especially HF with preserved ejection fraction (HFpEF).
- The use of both direct and indirect epigenetic drugs, whose action is based on the modification of epigenetic gene regulation, has shown promising results in the treatment of cardiovascular disease (CVD), including preclinical HF.

What might this study add?

- Results of a clinical study of the direct-acting epigenetic drug apabetalone showed that its use can reduce the number of first hospitalizations for HF and CVD mortality in patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome.
- Clinical trials of repurposed drugs with indirect epigenetic action (metformin, statins, sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, polyunsaturated fatty acids) have shown the safety and efficacy of their use in patients with CVD, including HF, improving diastolic function and counteracting left ventricular hypertrophy, reducing the incidence of serious adverse cardiac events and death from CVD.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой сложный и широко распространенный синдром, выражающийся в существенном структурном ремоделировании сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1-6]. Если новые лекарства, такие как ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, успешно вошли в клиническую практику лечения СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), благодаря которым распространенность этой формы СН за последние годы снизилась, то в отношении пациентов СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) прогноз остается неблагоприятным, а эффективные методы лечения все еще находятся на начальных стадиях разработки [1-5]. В связи с этим, идентификация новых молекулярных мишеней и терапевтических подходов представляется важной задачей современной медицины. Данные, полученные в этом направлении, выявили ключевое участие эпигенетических сигналов в регуляции программ транскрипции, лежащих в основе развития СНсФВ, что способствовало разработке селективных эпигенетических препаратов, способных удалять транскрипционные изменения и, тем самым, задерживать или предотвращать прогрессирование СНсФВ. Дальнейшее тщательное исследование индивидуального эпигенетического профиля может предоставить возможности для разработки персонализированных эпигенетических биомаркеров и методов лечения СНсФВ [6-14].

На молекулярном уровне существующие эпигенетические препараты с возможными кардиозащитными свойствами можно классифицировать на: "прямые эпигенетические препараты" (например, апабеталон — первый селективный ингибитор одного из белков бромодомена и экстра-терминального домена (BET, bromodomain and extra-terminal domain), в частности, BRD4) и перепрофилированные препараты с потенциальным непрямым (неклассическим) эпигенетически ориентированным действием, посредством которого они могут оказывать кардиозащитные функции (например, гидралазин, метформин, статины и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i)) или нутрицевтические соединения (например, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)). Обнадешивающие результаты получены в крупных рандомизированных исследованиях, в которых оценивались предполагаемые положительные эффекты комбинирования эпигенетических препаратов с традиционной терапией у пациентов с СН [14-22].

Цель настоящего обзора — представить обновленную информацию по эпигенетической терапии ССЗ, полученную в ходе клинических испытаний.

Материал и методы

Поиск литературных источников для написания обзора проводился в базах данных eLIBRARY, Medline (PubMed), Google Scholar за период 2000-2022гг. Ключевыми словами для поиска были: "сердечно-сосудистые заболевания", "сердечная недостаточность", "эпигенетические препараты", "прямая и непрямая эпигенетическая терапия", "апабеталон", "клинические испытания". Для написания обзора были отобраны 45 полнотекстовых статей, соответствующих цели настоящего исследования.

Результаты

Апабеталон: первый и уникальный "эпигенетический препарат прямого действия" для лечения СН

Апабеталон может улучшить работу сердца: акцент на молекулярные механизмы

Среди имеющихся у человека семейств бромодоменных белков, семейство BET является наиболее известным и хорошо изученным. Семейство BET включает такие повсеместно распространенные белки, как BRD2, BRD3, BRD4 и специфичные для семенников BRDT [23]. Все они являются эпигенетическими ридерами, т.е. белками, имеющими специализированные стыковочные домены, которые распознают и связываются с различными ковалентно модифицированными участками дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), гистонов и негистоновых белков. Стыковочные домены белков BET способны считывать эпигенетические маркеры — специфические ацетилированные остатки лизина на хвостах гистонов, что облегчает сборку транскрипционных комплексов и, тем самым, оказывает влияние на активность генов и синтез белков [24]. Результаты экспериментальных исследований показали, что BET регулируют транскрипционные программы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и воспалительных клетках, таких как моноциты/макрофаги [24], а также такие процессы, вовлеченные в атерогенез, как кальцификация, тромбоз, нарушения липидного обмена [25-27]. В частности, BRD4 способствует экспрессии множественных генов, отвечающих за развитие воспаления и атеросклероза, участвующих в тромбообразовании, адгезии лейкоцитов и барьерной функции эндотелия, что делает его потенциальной терапевтической мишенью при ССЗ [24].

Новый ингибитор BRD4 хиназолон (RVX-208), известный как апабеталон, является производным растительного полифенола ресвератрола. Преимущество применения апабеталона перед другими традиционными методами лечения заключается в том, что он действует как прямое эпигенетическое средство, избирательно воздействуя на представителя семейства BET BRD4 и блокируя его взаимодействие с ацетилированными лизинами, расположенными в гистонах [28]. Связывание апа-

беталона и BRD4 может влиять на уровень холестерина (ХС) и воспаление; апабеталон стимулирует экспрессию гена аполипопротеина (апо) А-I и повышает уровень ХС липопротеинов высокой плотности [29, 30]. Кроме того, апабеталон способствует предотвращению сердечной гипертрофии [31] и фиброза миокарда [32], что открывает новые терапевтические возможности для лечения СН. К преимуществам апабеталона перед другими эпигенетическими препаратами можно отнести отсутствие выраженных побочных эффектов при его применении. В связи с этим необходимо отметить, что большинству эпигенетических препаратов не хватает специфичности, поэтому они могут воздействовать на несколько сигнальных путей, что приводит к нежелательным побочным эффектам. Однако недавно проведенное исследование BETonMACE (A Phase III Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo-Controlled Clinical Trial in High-Risk Type 2 Diabetes Mellitus Subjects with Coronary Artery Disease to Determine Whether Bromodomain Extraterminal Domain Inhibition Treatment with RVX000222 Increases the Time to Major Adverse Cardiovascular Events), результаты которого изложены ниже, не выявило соответствующих побочных эффектов при использовании данного препарата [22].

Первые результаты клинических испытаний BETonMACE

Апабеталон (RVX-208) представляет собой первую в своем классе малую молекулу, разработанную компанией Resverlogix для перорального использования, эффективность которой была оценена в клинических исследованиях при лечении атеросклероза и связанных с ним ССЗ [20, 22]. BETonMACE — это фаза 3 первого клинического исследования, оценивающего эффективность и безопасность апабеталона при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [22]. Недавно проведенный субанализ результатов исследования BETonMACE показал, что апабеталон связан со снижением числа первых госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и недавно перенесенным острым коронарным синдромом по сравнению с контрольной группой (пациенты, получавшие плацебо) [22]. Кроме того, значительное повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности и снижение уровня щелочной фосфатазы наблюдались после 24 нед. лечения апабеталона по сравнению с группой плацебо [22]. Однако исследователи не смогли продемонстрировать различия в эффективности терапии апабеталона у пациентов с СНнФВ и СНсФВ. Таким образом, дальнейшие клинические испытания должны быть проведены для оценки предполагаемых положительных эффектов апабеталона при СНнФВ и СНсФВ.

Перепрофилированные препараты с потенциальной "непрямой" эпигенетической интерференцией для лечения СН

Эпигенетические препараты непрямого действия могут улучшить коронарное кровообращение и замедлить процесс ремоделирования сердца: данные доклинических моделей

Если проведенные ранее доклинические исследования прямых эпигенетических препаратов показали, что HDACi (histone deacetylase inhibitors, ингибиторы гистондеацетилазы) [33–36], ингибиторы BET [31, 37] и ингибиторы метилирования ДНК [38] могут замедлить процесс ремоделирования сердца (гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов), то гидралазин (антигипертензивный препарат), метформин и SGLT2i (антидиабетические препараты), статины (гиполипидемические препараты) и ПНЖК (нутрицевтики) изначально не разрабатывались как эпигенетические лекарства. Гидралазин, например, снижает кровяное давление за счет прямого расслабления гладкой мускулатуры сосудов; при этом, он может уменьшать метилирование ДНК и улучшать функцию сердца, подавляя развитие желудочковых тахикардий за счет увеличения экспрессии Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы саркоплазматического ретикула (SERCA2a) и изменения содержания кальция в кардиомиоцитах [39]. Статины используются для снижения уровня ХС липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови у пациентов с дислипидемией, а также в качестве лечения и профилактики ССЗ и их осложнений [6]. Многие из их плеiotропных свойств, важных для функционального состояния сосудистого эндотелия, опосредованы эпигенетическими механизмами, которые улучшают коронарное кровообращение, противодействуют окислению липопротеинов низкой плотности, повышают стабильность атеросклеротических бляшек и уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и агрегацию тромбоцитов [6]. Метформин является препаратом первой линии для начального лечения пациентов с СД-2 [10]. Метформин может также оказывать эпигенетически ориентированное действие посредством активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK), которая, в свою очередь, может фосфорилировать и ингибировать эпигенетические ферменты, такие как ацетилтрансфераза гистонов (НАТ), гистоновые деацетилазы (HDAC) класса II и ДНК-метилтрансферазы (DNMT) [40]. Как метформин [41, 42], так и статины [43, 44] могут уменьшать сердечный фиброз; однако еще предстоит продемонстрировать, опосредованы ли их полезные эффекты эпигенетически ориентированными реакциями. Кроме того, SGLT2i представляют собой новую группу пероральных препаратов, используемых для лечения СД-2 и его сердечно-сосудистых/

почечных осложнений [45]. На животных моделях было показано, что эмпаглифлозин [46, 47] и дапаглифлозин [48] способны улучшать гемодинамику при СН за счет усиления гликемического контроля и уменьшения сердечного фиброза. Эмпаглифлозин снижал глюкозотоксичность и, тем самым, предотвращал развитие эндотелиальной дисфункции, подавлял окислительный стресс и оказывал противовоспалительное действие, несмотря на сохраняющуюся гиперлипидемию и гиперинсулинемию [49]. Эти доклинические наблюдения дают представление о механизмах, с помощью которых эмпаглифлозин может снижать смертность от ССЗ у человека, в частности, исследование EMPA-REG OUTCOME (BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) [50].

Непрямые эпигенетические лекарства в клинических испытаниях по оценке их эффективности при лечении пациентов с СНсФВ

Эффективная терапия СНсФВ еще не разработана. Гидралазин, представляющий собой потенциальный ингибитор метилирования ДНК, ранее часто использовался при СНнФВ [39]. Однако в связи с отсутствием доказательной базы, периферические вазодилататоры в настоящее время не показаны для лечения больных с хронической СН; исключение составляет комбинация нитрата и гидралазина, которая может улучшать прогноз, но только при применении у афроамериканцев [51]. Метилирование ДНК является наиболее изученным прямым эпигенетическим изменением с потенциальными клиническими последствиями при основных ССЗ и развитии СН [7, 14]. Этот эпигенетический признак включает, в основном, метилирование CpG-островков в промоторах генов, что приводит к специфическому длительному подавлению экспрессии генов [7, 14]. В завершеном клиническом исследовании фазы 2 (NCT01516346) оценивалось влияние продолжительной терапии (24 нед.) изосорбидом динитрата (ISDN) ± гидралазин на амплитуду отражения пульсовых волн (первичная конечная точка), а также массу левого желудочка (ЛЖ), фиброз и диастолическую функцию, толерантность к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой) у пациентов с СНсФВ [52]. Результаты этого исследования показали, что ISDN с гидралазином или без него оказывает негативное влияние на амплитуду отражения пульсовых волн, ремоделирование ЛЖ и толерантность к субмаксимальным физическим нагрузкам, что является противопоказанием к их рутинному использованию у пациентов с СНсФВ [52].

Метформин. На фоне приема метформина отмечалось снижение смертности среди пациентов с СНсФВ [53]. Недавно было установлено, что длительное лечение метформином улучшает диастоли-

ческую функцию и уменьшает гипертрофию ЛЖ, снижает частоту впервые возникшей СНсФВ и замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией [54]. Кроме того, в проспективном клиническом исследовании фазы 2 (NCT03629340) изучалась терапевтическая эффективность метформина у пациентов с легочной гипертензией и СНсФВ [55], однако его результаты пока не опубликованы.

Статины. Недавнее многоцентровое обсервационное проспективное исследование, основанное на регистре JASPER (The Japanese heart failure Syndrome with Preserved Ejection fRaction) в когорте японских пациентов в возрасте ≥20 лет, нуждающихся в госпитализации по поводу острой СНсФВ, показало, что использование статинов может снизить смертность у больных без ишемической болезни сердца [56]. Более того, использование статинов было связано с улучшением клинических исходов у пациентов с СНсФВ, но не у пациентов с СНнФВ (или умеренно сниженной фракцией выброса) [57].

SGLT2i. Как известно, SGLT2i представляют собой новую категорию пероральных противодиабетических препаратов, которые улучшают гликемический контроль благодаря инсулиннезависимому механизму действия, связанному с увеличением экскреции глюкозы с мочой. Снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий, смерти от ССЗ и от всех причин было связано с применением SGLT2i как у пациентов с СНсФВ, так и у пациентов с СНнФВ по сравнению с плацебо [58, 59]. Однако наблюдаемые положительные эффекты для сердечно-сосудистой и почечной систем, как полагают, не могут быть полностью объяснены за счет улучшения профиля факторов риска (таких как гипергликемия, повышенное артериальное давление или дислипидемия), что может свидетельствовать о наличии других молекулярных механизмов, которые могут лежать в основе этих позитивных сердечно-сосудистых изменений [58]. Интересно, что эпигенетическая интерференция, связанная с SGLT2i, может возникать из-за их способности увеличивать уровни циркулирующего и тканевого β-гидроксibuтирата — специфической молекулы, способной генерировать паттерн модификаций гистонов (известный как β-гидроксibuтирилирование), который связан с полезными эффектами голодания [60]. Кроме того, в проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) с участием 6263 пациентов был оценен эффект ингибитора SGLT2 дапаглифлозина в дозе 10 мг (1 раз/сут.) по сравнению с плацебо в дополнение к стандартному лечению с целью определения его эффективности и безопасности у пациентов СНсФВ и умеренно сниженной

ФВ [61]. Исследование DELIVER показало, что дапаглифлозин снижает риск обострения СН или смерти от ССЗ у пациентов с СНсФВ или с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Эти результаты позволяют предположить, что применение дапаглифлозина у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ является безопасным и эффективным.

Непрямые эпигенетические препараты в клинических испытаниях по лечению пациентов с СНнФВ

Метформин. Применение метформина обычно противопоказано у пациентов с СНнФВ из-за потенциального риска развития лактоацидоза; тем не менее, недавние данные свидетельствуют о том, что прием метформина может способствовать снижению риска СН и смертности у диабетических пациентов [62]. В недавно завершенном observational клиническом исследовании DMCM-AHEAD (Diabetes and Lipid Accumulation and Heart Transplant) была проведена оценка серии биопсий имплантированных здоровых сердец у реципиентов с СД-2 в течение 12 мес. наблюдения после трансплантации сердца, которая показала, что терапия метформином может уменьшить накопление липидов в кардиомиоцитах независимо от иммуносупрессивной терапии [21]. В планируемом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании DANHEART (The DANish randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with chronic HEART failure) с участием 1500 пациентов с хронической СНнФВ будет оцениваться способность: 1) гидралазин-изосорбида динитрата по сравнению с плацебо снижать частоту смерти и госпитализаций по поводу хронической СН; 2) метформина по сравнению с плацебо снижать частоту летального исхода, ухудшения течения хронической СН, острого инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД-2 или преддиабетом. По состоянию на май 2020г 296 пациентов были рандомизированы в 20 центрах Дании. Результаты данного исследования будут известны к середине 2023г и ожидаются с большим интересом, поскольку могут дать новые знания о потенциальной пользе и безопасности двух часто назначаемых препаратов с ограниченными рандомизированными данными у пациентов с СНнФВ [63].

Статины. Два крупных рандомизированных исследования продемонстрировали, что статины не оказывают положительного влияния на лечение пациентов с СНнФВ [64]. В частности, в исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) фазы 3 (медиана наблюдения 32,8 мес.) >5000 пациентов с ишемической СНнФВ были рандомизированы в группы приема розувастатина и плацебо. Никаких существенных различий между двумя группами по таким первичным конечным точкам как смерть от сердечно-сосудистых причин, несмертельный инфаркт мио-

карда и несмертельный инсульт отмечено не было. В исследовании GISSI-HF (Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure) почти 5000 пациентов с клинически выраженной СН любой причины были рандомизированы в группы для приема розувастатина и плацебо. Исследование не выявило никаких преимуществ в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо по первичным конечным точкам, таким как смерть от всех причин или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам [65]. Тем не менее, нужно подчеркнуть, что оба исследования продемонстрировали безопасность применения статинов у пациентов с СН. В отличие от предыдущих данных, исследование, основанное на данных Шведского регистра СН (21864 пациента с СНнФВ, из которых 10345 получали статины), выявило связь между применением статинов и улучшением результатов по таким конечным точкам, как смерть от всех причин; смерть от ССЗ; госпитализация по поводу СН и комбинированная смерть от всех причин; или госпитализация по ССЗ, особенно у пациентов с ишемической СН [66]. Таким образом, может быть оправдано проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению статинов у пациентов с ишемической СН.

ПНЖК. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота играют ключевую роль в модулировании воспалительного процесса путем ограничения хемотаксиса лейкоцитов, экспрессии молекул адгезии, взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, а также реактивности Т-клеток [67]. ЭПК и докозагексаеновую кислоту в основном получают из морепродуктов, и крупные популяционные исследования показали, что средиземноморская диета с добавлением ПНЖК может способствовать предотвращению ССЗ, благодаря их способности стимулировать высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток и снижать уровень триглицеридов в сыворотке крови [68]. Недавно проведенные исследования показали, что ПНЖК могут значительно влиять на клеточный эпигеном, главным образом, за счет механизмов, чувствительных к метилированию ДНК [69, 70]. В многоцентровом двойном слепом исследовании GISSI-HF приняли участие 6975 пациентов с СН (функциональные классы II-IV по системе Нью-Йоркской ассоциации сердца, независимо от причины и ФВ ЛЖ), которых рандомизировали для приема низких доз (0,84 г/сут.) ПНЖК по сравнению с плацебо. Добавка ПНЖК к стандартной терапии снижала риск общей смерти и госпитализаций по поводу СН [19]. Кроме того, в исследовании OMEGA-REMODEL (Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction) высокие дозы ПНЖК (3,4 г/сут.) в те-

чение 6 мес. после инфаркта миокарда уменьшали размеры инфаркта и неинфарктного миокардиального фиброза, а также улучшали систолическую функцию желудочков [71]. В совокупности, эти результаты позволяют предположить, что ПНЖК могут способствовать предотвращению СНсФВ. Проведенное недавно проспективное исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с включением 6562 участников в возрасте 45–84 лет, продемонстрировало, что более высокие уровни ЭПК в плазме были в значительной степени ассоциированы со снижением риска развития как СНсФВ, так и СНнФВ [72].

Заключение

Хотя возможность улучшения стандарта лечения СН с помощью эпигенетических препаратов все еще находится в зачаточном состоянии, исследование BETonMACE продемонстрировало многообещающие результаты в использовании апабеталона для снижения частоты госпитализаций и смертности от ССЗ. Доклинические модели ремоделирования сердца показали, что метформин, статины, SGLT2i и ПНЖК могут улучшить состояние сосудов и уменьшить выраженность фибротических изменений в сердечной мышце путем модулирования специфических биохимических путей и, частично, посредством последующего эпи-

генетического вмешательства. Следует также отметить, что метформин и SGLT2i могут влиять на феномен "эпигенетической памяти". Последнее предполагает, что ранняя нормализация гликемии может остановить индуцированные гипергликемией эпигенетические процессы, связанные с повышенным окислительным стрессом и гликированием клеточных белков и липидов. Параллельно с этим все большее число клинических испытаний оценивают предполагаемое полезное повторное назначение метформина, статинов, SGLT2i и ПНЖК у пациентов с СНсФВ и/или СНнФВ; однако ни в одном из этих испытаний не были оценены их потенциальные эпигенетические эффекты, связанные с улучшением сердечной функции. Таким образом, необходимы дальнейшие рандомизированные исследования, чтобы выяснить, действительно ли апабеталон, а также перепрофилированные эпигенетические препараты способны эффективно лечить ССЗ, в т.ч. различные клинические формы СН. В этом контексте подходы сетевой медицины могут помочь оценить возможное повторное назначение эпигенетических препаратов у пациентов с ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Gronda E, Sacchi S, Benincasa G, et al. Unresolved issues in left ventricular postischemic remodeling and progression to heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20:640-9. doi:10.2459/JCM.0000000000000834.
2. Gronda E, Vanoli E, Sacchi S, et al. Risk of heart failure progression in patients with reduced ejection fraction: mechanisms and therapeutic options. *Heart Fail Rev*. 2020;25(2):295-303. doi:10.1007/s10741-019-09823-z.
3. Sokos GG, Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:41-51. doi:10.2147/VHRM.S197291.
4. Cacciatore F, Amarelli C, Maiello C, et al. Sacubitril/valsartan in patients listed for heart transplantation: effect on physical frailty. *ESC Heart Fail*. 2020;7:757-62. doi:10.1002/ehf2.12610.
5. Clark KAA, Velazquez EJ. Heart failure with preserved ejection fraction: time for a reset. *JAMA*. 2020;324:1506-8. doi:10.1001/jama.2020.15566.
6. Schiano C, Benincasa G, Franzese M, et al. Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2020;210:107514. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107514.
7. Schiano C, Benincasa G, Infante T, et al. Integrated analysis of DNA methylation profile of HLA-G gene and imaging in coronary heart disease: pilot study. *PLoS One*. 2020;15:e0236951. doi:10.1371/journal.pone.0236951.
8. Benincasa G, Cuomo O, Vasco M, et al. Epigenetic-sensitive challenges of cardiohepatic interactions: clinical and therapeutic implications in heart failure patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(10):p1247-53. doi:10.1097/MEG.0000000000001867.
9. Benincasa G, Franzese M, Schiano C, et al. DNA methylation profiling of CD04+/CD08+ T cells reveals pathogenic mechanisms in increasing hyperglycemia: PIRAMIDE pilot study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:218-26. doi:10.1016/j.amsu.2020.10.016.
10. Napoli C, Benincasa G, Schiano C, et al. Differential epigenetic factors in the prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6:239-47. doi:10.1093/ehjcvp/pvz062.
11. Napoli C, Coscioni E, de Nigris F, et al. Emergent expansion of clinical epigenetics in patients with cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(3):295-300. doi:10.1097/HCO.0000000000000843.
12. Infante T, Forte E, Schiano C, et al. Evidence of association of circulating epigenetic-sensitive biomarkers with suspected coronary heart disease evaluated by Cardiac Computed Tomography. *PLoS One*. 2019;14:e0210909. doi:10.1371/journal.pone.0210909.
13. de Nigris F, Cacciatore F, Mancini FP, et al. Epigenetic hallmarks of fetal early atherosclerotic lesions in humans. *JAMA Cardiol*. 2018;3:1184-91. doi:10.1001/jamacardio.2018.3546.
14. Napoli C, Benincasa G, Donatelli F, et al. Precision medicine in distinct heart failure phenotypes: focus on clinical epigenetics. *Am Heart J*. 2020;224:113-28. doi:10.1016/j.ahj.2020.03.007.
15. Sarno F, Benincasa G, List M, et al. Clinical epigenetics settings for cancer and cardiovascular diseases: real-life applications of network medicine at the bedside. *Clin Epigenetics*. 2021;13:66. doi:10.1186/s13148-021-01047-z.
16. Grimaldi V, Vietri MT, Schiano C, et al. Epigenetic reprogramming in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;17:476. doi:10.1007/s11883-014-0476-3.

17. Sabia C, Picascia A, Grimaldi V, et al. The epigenetic promise to improve prognosis of heart failure and heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31:249-56. doi:10.1016/j.tre.2017.08.004.
18. Vasco M, Benincasa G, Fiorito C, et al. Clinical epigenetics and acute/chronic rejection in solid organ transplantation: an update. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35:100609. doi:10.1016/j.tre.2021.100609.
19. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30. doi:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
20. Tsujikawa LM, Fu L, Das S, et al. Apabetalone (RVX-208) reduces vascular inflammation *in vitro* and in CVD patients by a BET-dependent epigenetic mechanism. *Clin. Epigenetics* 2019;11:102. doi:10.1186/s13148-019-0696-z.
21. Marfella R, Amarelli C, Cacciatore F, et al. Lipid accumulation in hearts transplanted from nondiabetic donors to diabetic recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1249-62. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.018.
22. Nicholls SJ, Schwartz GG, Buhr KA, et al. Apabetalone and hospitalization for heart failure in patients following an acute coronary syndrome: a prespecified analysis of the BETonMACE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:13. doi:10.1186/s12933-020-01199-x.
23. Taniguchi Y. The Bromodomain and Extra-Terminal Domain (BET) Family: Functional Anatomy of BET Paralogous Proteins. *Int J Mol Sci* 2016;17(11):1849. doi:10.3390/ijms17111849.
24. Borck PC, Guo LW, Plutzky J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs. *Circ Res*. 2020;126:1190-208. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315929.
25. Tonini C, Colardo M, Colella B, et al. Inhibition of bromodomain and extraterminal domain (BET) proteins by JQ1 unravels a novel epigenetic modulation to control lipid homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1297. doi:10.3390/ijms21041297.
26. Nicodeme E, Jeffrey KL, Schaefer U, et al. Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic. *Nature*. 2010;468:1119-23. doi:10.1038/nature09589.
27. Dey A, Yang W, Geggion A, et al. BRD4 directs hematopoietic stem cell development and modulates macrophage inflammatory responses. *EMBO J*. 2019;38:e100293. doi:10.15252/embj.2018100293.
28. Picaud S, Wells C, Felletar I, et al. RVX-208, an inhibitor of BET transcriptional regulators with selectivity for the second bromodomain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:19754-9. doi:10.1073/pnas.1310658110.
29. McLure KG, Gesner EM, Tsujikawa L, et al. RVX-208, an inducer of ApoA-I in humans, is a BET bromodomain antagonist. *PLoS One*. 2013;8:e83190. doi:10.1371/journal.pone.0083190.
30. Bailey D, Jahagirdar R, Gordon A, et al. RVX-208: a small molecule that increases apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol *in vitro* and *in vivo*. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2580-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.035.
31. Anand P, Brown JD, Lin CY, et al. BET bromodomains mediate transcriptional pause release in heart failure. *Cell*. 2013;154:569-82. doi:10.1016/j.cell.2013.07.013.
32. Song S, Liu L, Yu Y, et al. Inhibition of BRD4 attenuates transverse aortic constriction- and TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition and cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;127:83-96. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.12.002.
33. Ooi JY, Tuano NK, Rafehi H, et al. HDAC inhibition attenuates cardiac hypertrophy by acetylation and deacetylation of target genes. *Epigenetics*. 2015;10:418-30. doi:10.1080/15592294.2015.1024406.
34. Ferguson BS, McKinsey TA. Non-sirtuin histone deacetylases in the control of cardiac aging. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:14-20. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.03.010.
35. Chen Y, Du J, Zhao YT, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:99. doi:10.1186/s12933-015-0262-8.
36. Zhang CL, McKinsey TA, Chang S, et al. Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell*. 2002;110(4):479-88. doi:10.1016/s0092-8674(02)00861-9.
37. Spiltoir JL, Stratton MS, Cavasin MA, et al. BET acetyl-lysine binding proteins control pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;63:175-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.07.017.
38. Russell-Hallinan A, Neary R, Watson CJ, et al. Repurposing from oncology to cardiology: low-dose 5-azacytidine attenuates pathological cardiac remodeling in response to pressure overload injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;107424842097923. doi:10.1177/1074248420979235.
39. Kao YH, Cheng CC, Chen YC, et al. Hydralazine-induced promoter demethylation enhances sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and calcium homeostasis in cardiac myocytes. *Lab Invest*. 2011;91:1291-7. doi:10.1038/labinvest.2011.92.
40. Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE, et al. Epigenetic effects of metformin: from molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1553-62. doi:10.1111/dom.13262.
41. Xiao H, Ma X, Feng W, et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF β 1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res*. 2010;87:504-13. doi:10.1093/cvr/cvq066.
42. Zhao Q, Song W, Huang J, et al. Metformin decreased myocardial fibrosis and apoptosis in hyperhomocysteinemia-induced cardiac hypertrophy. *Curr Res Transl Med*. 2021;69:103270. doi:10.1016/j.retram.2020.103270.
43. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120:229-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
44. Sun F, Duan W, Zhang Y, et al. Simvastatin alleviates cardiac fibrosis induced by infarction via up-regulation of TGF- β receptor III expression. *Br J Pharmacol*. 2015;172:3779-92. doi:10.1111/bph.13166.
45. Gronda E, Jessup M, Iacoviello M, et al. Glucose metabolism in the kidney: neurohormonal activation and heart failure development. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e018889. doi:10.1161/JAHA.120.018889.
46. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:45. doi:10.1186/s12933-019-0849-6.
47. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:15. doi:10.1186/s12933-019-0816-2.
48. Arow M, Waldman M, Yadin D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:7. doi:10.1186/s12933-019-0980-4.
49. Steven S, Oelze M, Hanf A, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol*. 2017;13:370-85. doi:10.1016/j.redox.2017.06.009.

50. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374:1094. doi:10.1056/NEJMc1600827.
51. Franciosa JA, Taylor AL, Cohn JN et al. African-American Heart Failure Trial (A-HeFT): rationale, design, and methodology. *J Card Fail*. 2002;8(3):128-35. doi:10.1054/jcaf.2002.124730.
52. Zamani P, Akers S, Soto-Calderon H, et al. Isosorbide Dinitrate, with or without hydralazine, does not reduce wave reflections, left ventricular hypertrophy, or myocardial fibrosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004262. doi:10.1161/JAHA.116.004262.
53. Halabi A, Sen J, Huynh Q, et al. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. doi:10.1186/s12933-020-01100-w.
54. Gu J, Yin ZF, Zhang JF, et al. Association between long-term prescription of metformin and the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol*. 2020;306:140-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.087.
55. Mulkareddy V, Simon MA. Metformin in Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:425. doi:10.3389/fmed.2020.00425.
56. Marume K, Takashio S, Nagai T, et al. Effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction without coronary artery disease. Report from the JASPER Study. *Circ J*. 2019;83:357-67. doi:10.1253/circj.CJ-18-0639.
57. Lee MS, Duan L, Clare R, et al. Comparison of effects of statin use on mortality in patients with heart failure and preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2018;122:405-12. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.027.
58. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
59. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
60. Nishitani S, Fukuhara A, Shin J, et al. Metabolomic and microarray analyses of adipose tissue of dapagliflozin-treated mice, and effects of 3-hydroxybutyrate on induction of adiponectin in adipocytes. *Sci Rep*. 2018;8:8805. doi:10.1038/s41598-018-27181-y.
61. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J. Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1302-10. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.021.
62. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46:145-54. doi:10.1007/s00592-008-0090-3.
63. Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism*. 2022;130:155160. doi:10.1016/j.metabol.2022.155160.
64. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61. doi:10.1056/NEJMoa0706201.
65. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GLSSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
66. Alehagen U, Benson L, Edner M, et al. Association between use of statins and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: prospective propensity score matched cohort study of 21864 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2015;8:252-60. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001730.
67. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:645-62. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
68. Mohebi-Nejad A, Bikdeli B. Omega-3 supplements and cardiovascular diseases. *Tanaffos*. 2014;13:6-14.
69. Burdge GC, Lillycrop KA. Fatty acids and epigenetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:156-61. doi:10.1097/MCO.0000000000000023.
70. de la Rocha C, Pérez-Mojica JE, León SZ, et al. Associations between whole peripheral blood fatty acids and DNA methylation in humans. *Sci Rep*. 2016;6:25867. doi:10.1038/srep25867.
71. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL randomized clinical trial. *Circulation*. 2016;134:378-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949.
72. Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting risk for incident heart failure with omega-3 fatty acids: from MESA. *JACC Heart Fail*. 2019;7:651-61. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.008.

К юбилею доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача Российской Федерации Валерия Ивановича Подзолкова

В апреле 2023г отметил юбилей профессор Валерий Иванович Подзолков — известный терапевт и кардиолог, наследник лучших традиций своих учителей из старейшей терапевтической клиники России. Подзолков В.И. с отличием закончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и продолжил профессиональную и научную деятельность в стенах своей *alma mater*, пройдя путь от клинического ординатора до доктора медицинских наук, профессора и заведующего кафедрой. Многие годы профессор Подзолков В.И. руководил отделом клинической ординатуры и интернатуры Университета, был деканом межвузовского медико-технического факультета, деканом факультета дополнительного профессионального образования преподавателей, начальником управления послевузовского образования.

Многогранная научная и практическая деятельность Валерия Ивановича посвящена изучению патогенетических механизмов становления гипертонической болезни, им была сформулирована стройная концепция о нарушении обмена моноаминов на начальных стадиях гипертонической болезни. Профессор Подзолков В.И. — признанный авторитет в области изучения состояния микроциркуляции, выдвинувший положение о ведущей роли микроциркуляторных нарушений в генезе развития и прогрессирования поражения органов-мишеней при гипертонической болезни. Результаты работы обобщены в монографии "Микроциркуляция в кардиологии" и представлены в многочисленных публикациях и докладах.

Профессор Подзолков В.И. является одним из создателей в России гендерной кардиологии, широко известны его работы по изучению артериальной гипертензии у женщин и особенностей диагностики и лечения кардиологических нарушений при естественной и хирургической менопаузе. Он является вице-президентом и руководителем рабочей группы по гендерной и возрастной гипертензиологии в рамках президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, автором исследований по изучению гендерных особенностей микроциркуляции и эндотелиальной функции, почечной гемодинамики, нейрогуморального статуса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особенностью профессиональной деятельности В.И. Подзолкова следует считать его ориентированность на интересы пациентов и использование в лечебной работе современных достижений медицинской науки. Одним из первых



он внедрил в клиническую практику метод суточного мониторингирования артериального давления, метод лазерной доплеровской флоуметрии, применил дозированные физические нагрузки на велоэргометре для диагностики доклинической стадии хронической сердечной недостаточности.

Валерий Иванович — известный ученый, автор более 755 научных и учебно-методических работ, 46 монографий, книг, глав в руководствах и клинических рекомендаций. Его научные труды, посвященные патогенетическим механизмам становления гипертонической болезни, имеют фундаментальное значение и нашли отражение в монографиях "Гипертоническая болезнь", "Артериальная гипертензия", "Патофизиология сердца и сосудов", главах в "Руководстве по артериальной гипертензии". Под научным руководством В.И. Подзолкова подготовлено 35 кандидатов и докторов медицинских наук.

На протяжении многих лет профессор Подзолков В.И. возглавляет кафедру факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководит коллективом, ведущим активную педагогическую, методическую и научно-исследовательскую деятельность, уделяет большое внимание подготовке медицинских кадров, на кафедре ежегодно обучается более 25 клинических ординаторов и аспирантов. В 2022г издан учебник "Факультетская терапия", руководство для студентов "Внутренние болезни", большое число методических пособий.

Валерий Иванович — тонкий диагност и успешно сочетает научную и педагогическую деятельность с постоянной лечебной и консультативной рабо-

той в Университетской клинической больнице № 4 Сеченовского Университета, почти полувековой врачебный опыт позволяет ему проводить обходы и клинические разборы диагностически сложных больных на высоком уровне, имеет ряд описаний раритетных клинических случаев в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Большое внимание профессор Подзолков В. И. уделяет внедрению научно-образовательных программ для пациентов в электронном виде и в средствах массовой информации, он автор научно-популярных книг: "Школа гипертоника", "Территория здоровья", "Высокое давление. Справочник пациента", "Как жить с высоким давлением. Советы профессора". Является научным редактором перевода всемирно известного руководства "ABC Hypertension" Garrett D. G., Lip G. Y.

Подзолков В. И. ведет большую административную и общественную деятельность, является членом центральной аттестационной комиссии по кардиологии Минздрава России. Состоит членом Европейского общества кардиологов (ESC), членом Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH), членом правления Российского кардиологического общества, вице-президентом и членом президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, членом правления Московского городского научного общества кардиологов, членом правления Московского городского научного общества терапевтов, академиком Российской академии медико-технических наук, академиком Российской академии проблем качества, членом редколлегий/редсоветов высокорейтинговых журналов "Терапев-

тический архив", "Клиническая медицина", "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", "Рациональная фармакотерапия в кардиологии", заместитель главного редактора журнала "Системные гипертензии". Является председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Валерий Иванович отмечен рядом наград, среди которых почетное звание Заслуженный врач Российской Федерации, медаль в честь 850-летия Москвы, нагрудной знак "Отличник здравоохранения", удостоен Национальной премии "Пурпурное сердце" в номинации "За личный вклад в развитие отечественной кардиологии", лауреат премии Российского научного медицинского общества по артериальной гипертензии в номинации "Мастерство", лауреат диплома им. академика В. В. Кованова ассоциации выпускников Сеченовского Университета. Имеет благодарности и грамоты Минздрава России и ректора Сеченовского Университета, дипломы Минобрнауки России и Минздрава России за тьюторство в студенческих научных работах.

Коллектив ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), сотрудники кафедры факультетской терапии № 2, редколлегия журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" сердечно поздравляют Валерия Ивановича с юбилеем. Желаем крепкого здоровья, благополучия, воплощения в жизнь всех замыслов, большого личного счастья!



Милурит®

ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЕМ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»¹

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ²

Пациенты с АГ²

цу МК:
не выше **360**
мкмоль/л

Пациенты с АГ
и высоким ССР²

цу МК:
не выше **300**
мкмоль/л



С инструкцией по медицинскому применению Милурит® и дополнительной информацией о проблеме гиперурикемии можно ознакомиться по ссылке:

ЦУ — целевые уровни. АГ — артериальная гипертензия. ССР — сердечно-сосудистый риск. МК — мочевая кислота.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки). Регистрационное удостоверение ЛП-№(000082)-(РГ-РУ) от 14.10.2020. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по мед. применению.

2. Чазова И.Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. — 2019. — Т. 16. — № 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health



2 000001 245309 02.09.2022



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

