

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018

Чрескожное коронарное вмешательство при стабильной стенокардии: какие вопросы решаем?

Оценка частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у больных со стабильной ИБС в зависимости от исходного состояния коронарного коллатерального кровотока (5-летнее наблюдение)

12-месячные исходы у пациентов с ОКС, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3»

Пятилетний прогноз пациентов с ИБС и другими соматическими заболеваниями: данные многоцентрового исследования

Влияние ингибирования Ха фактора с помощью ривароксабана на прогрессирование, риск осложнений и смертность при ИБС

## В ФОКУСЕ:

Ишемическая болезнь сердца

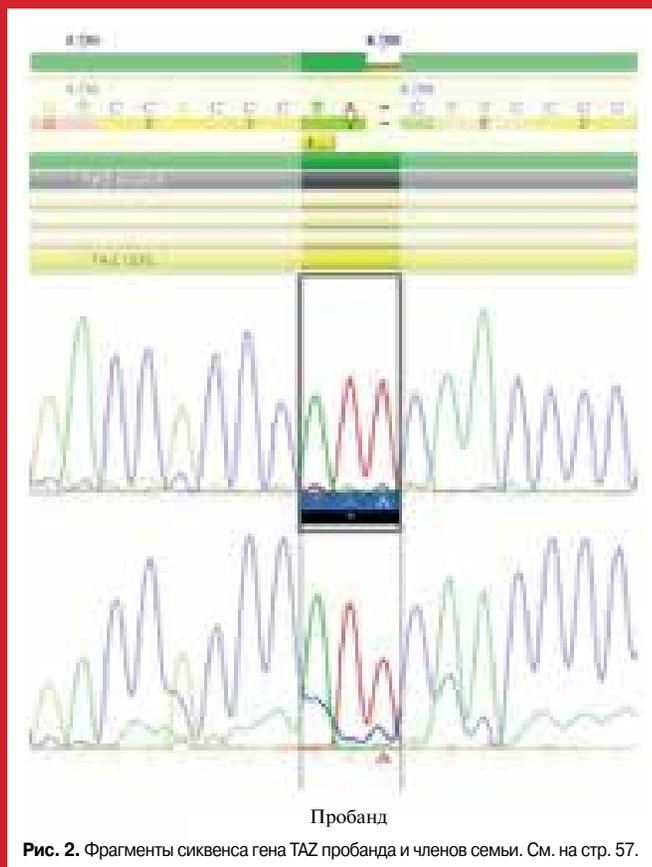


Рис. 2. Фрагменты сиквенса гена TAZ пробанда и членов семьи. См. на стр. 57.



- Самый продолжительный антигипертензивный эффект среди сартанов и комбинаций сартанов с гидрохлоротиазидом<sup>1,2</sup>
- Единственный сартан, показанный для снижения смертности и частоты ССЗ<sup>1,3\*</sup>



- Двойная мощь для снижения АД, уникальной\*\*\* защиты почек и сердца<sup>3,4</sup>



- В 2 раза эффективнее снижает АД vs. монотерапия лозартаном<sup>5</sup>
- Уникальный метаболический эффект: выраженное снижение мочевой кислоты<sup>6</sup>



**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТЕЛЗАП®.** Регистрационный номер: ЛП-003545. Международное непатентованное наименование: телмисартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Код АТХ: C09CA07. Показания к применению: эссенциальная гипертензия; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов: с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе), с сахарным диабетом 2 типа (поражением органов-мишеней). Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени; класс С по классификации Чайлд-Пью; совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); наследственная непереносимость фруктозы; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; нарушение функции почек; легкие и умеренные нарушения функции печени; снижение ОЦК на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; применение у пациентов негроидной расы. Способ применения и дозы: внутрь один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. Снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендованная доза – 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения рекомендуется наблюдение за уровнем АД, может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе рекомендована более низкая начальная доза – 20 мг в сутки. У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности препарат назначается с осторожностью, доза не должна превышать 40 мг один раз в сутки. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синусовая брадикардия, ангионевротический отек, нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Формы выпуска: таблетки 40 и 80 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТЕЛЗАП® ПЛЮС.** Регистрационный номер: ЛП-004359. Группировочное название: телмисартан + гидрохлоротиазид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик). Код АТХ: C09DA07. Показания к применению: артериальная гипертензия (при отсутствии эффективности монотерапии телмисартаном или гидрохлоротиазидом). Противопоказания: гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата и к другим производным сульфонамидов, беременность, период грудного вскармливания, холестаза и обструктивные заболевания желчевыводящих путей, нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией, редукцией гипокальциемия, гипонатриемия, наследственная непереносимость фруктозы, возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, тяжелые нарушения функции почек, снижение ОЦК на фоне предшествующей терапии диуретиками, ограничение приема поваренной соли, диареи или рвоты, гиперкальциемия, состояние после трансплантации почки, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, стеноз аортального и митрального клапанов, идиопатический гиперурфемический субаортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, подагра, опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, но не подтверждает развития побочных эффектов со стороны почек, коррекция дозы не требуется, нарушения водно-электролитного баланса, закрытоугольная глаукома, гипериурикемия, применение у пациентов негроидной расы, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, пожилой возраст, системная красная волчанка. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: лечение АРА II во время беременности противопоказано. Применение АРА II не рекомендовано в течение первого триместра беременности и противопоказано в ходе второго и третьего триместров беременности. Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в ходе первого триместра, ограничен. Не следует применять гидрохлоротиазид для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев, когда иное лечение невозможно. Прием препарата Телзап® Плюс в период грудного вскармливания противопоказан, следует применять альтернативное лечение с более благоприятными профилями безопасности. Способ применения и дозы: препарат Телзап® Плюс принимают внутрь один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): головокружение, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, ангионевротический отек (также с летальным исходом). Формы выпуска: таблетки 80 мг + 12,5 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АПРОВАСК®.** Регистрационный номер: ЛП-002695, дата последнего изменения инструкции – 11.05.2017. Группировочное название: амлодипин + ирбесартан. Фармакотерапевтическая группа: комбинированное гипотензивное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). Код АТХ: C09DB05. Показания к применению: артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии ирбесартаном или амлодипином). Противопоказания: повышенная чувствительность к ирбесартану, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к вспомогательным веществам препарата. Кардиогенный шок. Клинически значимый аортальный стеноз. Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Prinzmetal). Беременность. Период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией. С осторожностью: у пациентов с гиповолемией и гипонатриемией, при гемодиализе, обморожении, ограничении потребления поваренной соли, диареи, рвоты; у пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС; у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA неишемической этиологии; у пациентов с печеночной недостаточностью; у пациентов со спонечной недостаточностью и после трансплантации почки; у пациентов со стенозом аортального и митрального клапанов или гипертрофической обструктивной кардиомиопатии; у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или клинически значимым атеросклерозом сосудов головного мозга; у пациентов с синдромом слабости синусового узла. Способ применения и дозы: внутрь, запивая водой, независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Максимальная рекомендованная доза – 150 мг/10 мг или 300 мг/10 мг в сутки. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): периферические отеки, отеки, ощущение сердцебиения, головокружение, головная боль, сонливость, ортостатическая гипотензия, чрезмерное снижение АД, ангионевротический отек, инфаркт миокарда, отечность десен, протенирия, вертиго, тошнота/рвота, нарушения ритма сердца, боли в верхней части живота, нарушения со стороны языка, включая дисгевзию, глоссидия, повышенная утомляемость, «приливы» крови к коже с чувством жара, покраснение кожных покровов, кашель, контактный дерматит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 150 мг, 10 мг + 150 мг, 5 мг + 300 мг и 10 мг + 300 мг. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛОЗАП® АМ.** Регистрационный номер: ЛП-001481. Группировочное название: амлодипин + лозартан. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). Код АТХ: C09DB06. Показания к применению: артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет, одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), тяжелая печеночная недостаточность, шок, обструкция выносящего тракта левого желудочка, гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, применение у пациентов с нарушениями функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе, тяжелая артериальная гипертензия. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; сердечная недостаточность с сопутствующими тяжелыми нарушениями функции почек; тяжелая сердечная недостаточность; сердечная недостаточность с учащающимися жидкими и/или ишемической болезнью сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; печеночная недостаточность; нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда; синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; одновременное применение с ингибиторами и индукторами фермента CYP3A4, нарушающая водно-электролитного баланса; почечная недостаточность. Пациентам с сниженным объемом циркулирующей крови – может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: применение препарата Лозап® АМ противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат Лозап® АМ принимают внутрь, вне зависимости от времени приема пищи. Рекомендуется запивать препарат достаточным количеством воды. Препарат Лозап® АМ можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами. Рекомендуются дозы препарата Лозап® АМ – 1 таблетка 1 раз в сутки. Максимальная рекомендованная доза препарата Лозап® АМ составляет 5 мг + 100 мг 1 раз в сутки. Препарат Лозап® АМ в дозе 5 мг + 50 мг назначают пациентам, которые не достигли адекватного контроля АД при применении амлодипина в дозе 5 мг или лозартана в дозе 50 мг в монотерапии. Препарат Лозап® АМ в дозе 5 мг + 100 мг назначают пациентам, которые не достигли адекватного контроля АД при применении лозартана в дозе 100 мг или препарата Лозап® АМ в дозе 5 мг + 50 мг. Пациенты, принимающие комбинированную терапию амлодипином и лозартаном в виде отдельных лекарственных препаратов, могут перейти на прием комбинированного препарата Лозап® АМ для повышения приверженности к терапии. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): головокружение, головная боль, Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 50 мг и 5 мг + 100 мг. Срок годности: 2 года (в блистерах), 3 года (во флаконах). Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017, Лозап® ЛП-001481, 24.11.2015, Апроваск® ЛП-002695, 23.11.2016, Кардосан® 20 ЛСР-000628/10, 06.02.2017, Здарби® ЛП-002359, 11.07.2016, Атаканд® ЛП-001437/01, 25.12.2015, Тевентен® ЛП-0012018/01, 20.04.2016, Диован® ЛП-002136, 12.04.2016, Лозап® Плюс ЛСР-000084, 04.09.2014, Телзап® Плюс ЛП-004359, 27.11.2017, Копривель® ЛП-001027, 08.11.2016, Кардосан® Плюс ЛСР-007457/10, 04.10.2013, Атаканд® Плюс ЛСР-001340/08, 25.10.2017, Тевентен® Плюс ЛСР-000319, 27.04.2016, Ко-Диован® ЛП-000689, 07.05.2015. 2. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению телмисартан обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом среди других молекул сартанов: лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, апроласартан, олмесартан, азисартан. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Апроваск®. 4. Bobrie G, et al. Clin Ther. 2012 Aug; 34(8): 1720-34. 5. Kholmann OJ, et al. The LOTHAR study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. Arg. Bras. Cardiol. 2006 Jan; 38(1): 39-51. 6. Среди сартанов только лозартан снижает уровень мочевой кислоты. [Nishida et al. Cardiovascular Diabetology 2013; 12: 159]. 7. Nishi S, et al. The effects of Amlodipine plus Losartan combination versus Amlodipine alone on serum uric acid levels in hypertension at a tertiary care hospital of north India. World Journal of Pharmaceutical Science. 2016; 4(11): 195-199. 8. Согласно базе данных Государственного реестра лекарственных средств от 25.08.17 группа компаний Санofi имеет широкий кардиологический портфель, включающий антигипертензивные препараты (Лозап®, Лозап® Плюс, Телзап®, Апроваск®, Копривель®, Апроваск®, Коронал®, Тригисте®), гиплипидемические препараты (Торвакард®, Розукард®, Праунент®), антиагреганты (Клексан®), антиагреганты (Плавикс®, Клопикас®). \*\*У взрослых пациентов с ССЗ атеротромботического генеза. \*\*\*Под уникальной защитой почек и сердца подразумевается уникальное сочетание антигипертензивных препаратов (ирбесартан и амлодипин) в составе препарата Апроваск® (Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <http://www.gls.rnsminzdrav.ru/Default.aspx>. Доступ от 26.12.2017). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АД – артериальное давление.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.  
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru), SARU.GLOSZ.18.01.0075



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

**Периодичность:** 12 номеров в год  
**Установочный тираж** — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных  
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

**Российский индекс научного цитирования:**  
**SCIENCE INDEX (2016) 3,996**  
**импакт-фактор (2016) 1,308**

**Полнотекстовые версии** всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель**

**Отдел рекламы** Арина Барлова  
Менеджер по работе с партнерами  
Российского кардиологического общества  
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379  
e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

**Отдел распространения** Гусева А. Е.  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Ответственный переводчик** Таратухин Е. О.

**Дизайн, верстка** Андреева В. Ю.  
Морозова Е. Ю.

**Отпечатано:** типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (155) 2018

издается с 1996 г.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

*Алекян Б. Г.* (Москва)

*Атьков О. Ю.* (Москва)

*Беленков Ю. Н.* (Москва)

*Бойцов С. А.* (Москва)

*Васюк Ю. А.* (Москва)

*Воевода М. И.* (Новосибирск)

*Галаявич А. С.* (Казань)

*Карпов Р. С.* (Томск)

*Карпов Ю. А.* (Москва)

*Козиолова Н. А.* (Пермь)

*Конради А. О.* (Санкт-Петербург)

*Крюков Н. Н.* (Самара)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР  
НОМЕРА**

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**ШЕФ-РЕДАКТОР**

**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)

*Арутюнов Г. П.* (Москва)

*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)

*Гафаров В. В.* (Новосибирск)

*Говорин А. В.* (Чита)

*Дземешкевич С. Л.* (Москва)

*Довгалевский П. Я.* (Саратов)

*Дупляков Д. В.* (Самара)

*Караськов А. М.* (Новосибирск)

*Колпаков Е. В.* (Москва)

*Концевая А. В.* (Москва)

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

*Карлен Адамян* (Армения)

*Стефан Анкер* (Германия)

*Салим Беркинбаев* (Казахстан)

*Владимир Габинский* (США)

*Рихард Чешка* (Чешская республика)

*Роберто Феррари* (Италия)

*Жан Шарль Фрушар* (Франция)

*Владимир Коваленко* (Украина)

*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

**Адрес Редакции:**

115478, Москва, а/я 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург)

*Лопатин Ю. М.* (Волгоград)

*Мареев В. Ю.* (Москва)

*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург)

*Оганов Р. Г.* (Москва)

*Ревизивили А. Ш.* (Москва)

*Скибицкий В. В.* (Краснодар)

*Таратухин Е. О.* (Москва)

*Чазова И. Е.* (Москва)

*Чумакова Г. А.* (Барнаул)

*Шальнова С. А.* (Москва)

*Якушин С. С.* (Рязань)

*Карпов Ю. А.* (Москва)

*Морозова Е. Ю.*

*Таратухин Е. О.*

*Родионова Ю. В.*

*Рыжова Е. В.*

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Периуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрин Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массад* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Поповичи* (Молдова)

*Адам Торбицки* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Маргус Вишимаа* (Эстония)

**Издательство:**

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year

**Circulation** — 7 000 copies

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, WoS, EBSCO

**Russian Citation Index:**  
**SCIENCE INDEX (2016) 3,996**  
**Impact-factor (2016) 1,308**

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
[www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Subscription:** [www.rosccardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosccardio.ru/ru/subscription.html)

## Open Access

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

**Advertising department** Arina Barlova  
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379  
e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

**Distribution department** Guseva Anna  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Senior translator** Taratukhin E. O.

**Design, desktop publishing** Andreeva V. Yu.  
Morozova E. Yu.

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protoporovsky per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 3 (155) 2018

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

### ASSOCIATE EDITORS

*Alekyan B. G.* (Moscow)  
*Ar'kov O. Yu.* (Moscow)  
*Belenkov Yu. N.* (Moscow)  
*Boytsov S. A.* (Moscow)  
*Vasyuk Yu. A.* (Moscow)  
*Vojevoda M. I.* (Novosibirsk)  
*Galjavich A. S.* (Kazan)  
*Karpov R. S.* (Tomsk)  
*Karpov Yu. A.* (Moscow)  
*Kozioleva N. A.* (Perm)  
*Konradi A. O.* (St-Petersburg)  
*Kryukov N. N.* (Samara)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

### SENIOR EDITOR

### EXECUTIVE SECRETARY

### MANAGING EDITORS

## ADVISORY BOARD

*Abdullajev A. A.* (Makhachkala)  
*Arutyunov G. P.* (Moscow)  
*Gabinskiy Ja. L.* (Ekaterinburg)  
*Gafarov V. V.* (Novosibirsk)  
*Govorin A. V.* (Chita)  
*Dzemeshevich S. L.* (Moscow)  
*Dovgalevskiy P. Ja.* (Moscow)  
*Dupljakov D. V.* (Samara)  
*Karaskov A. M.* (Novosibirsk)  
*Kolpakov E. V.* (Moscow)  
*Kontsevaya A. V.* (Moscow)  
*Lebedev D. S.* (St-Petersburg)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamjan* (Armenia)  
*Stefan Anker* (Germany)  
*Salim Berkinbajev* (Kazakhstan)  
*Vladimir Gabinskiy* (USA)  
*Richard Ceska* (Czech Republic)  
*Roberto Ferrari* (Italy)  
*Jean Charles Fruchart* (France)  
*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)  
*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

### Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

*Shlyakhto E. V.* (St-Petersburg)

*Lopatin Yu. M.* (Volgograd)  
*Mareev V. Yu.* (Moscow)  
*Nedoshivin A. O.* (St-Petersburg)  
*Oganov R. G.* (Moscow)  
*Revishvili A. Sh.* (Moscow)  
*Skibitsky V. V.* (Krasnodar)  
*Taratukhin E. O.* (Moscow)  
*Chazova I. E.* (Moscow)  
*Chumakova G. A.* (Barnaul)  
*Shalnova S. A.* (Moscow)  
*Jakushin S. S.* (Ryazan)

*Karpov Yu. A.* (Moscow)

*Morozova E. Yu.*

*Taratukhin E. O.*

*Rodionova Yu. V.*

*Ryzhova E. V.*

*Libis R. A.* (Orenburg)  
*Nedogoda S. V.* (Volgograd)  
*Nedbaikin A. M.* (Brjansk)  
*Oleynikov V. E.* (Penza)  
*Paleev F. N.* (Moscow)  
*Pokrovskiy S. N.* (Moscow)  
*Pershukov I. V.* (Voronezh)  
*Protasov K. V.* (Irkutsk)  
*Tyurina T. V.* (Leningradskaya oblast)  
*Khludeeva E. A.* (Vladivostok)  
*Shulman V. A.* (Krasnoyarsk)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

### Publisher:

Silicea-Poligraf  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям

6 Address to the readers

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### EDITORIAL

Карпов Ю. А., Козловская И. Л., Булкина О. С., Лопухова В. В.  
Чрескожное коронарное вмешательство при стабильной стенокардии: какие вопросы решаем?

7 Karpov Yu. A., Kozlovskaya I. L., Bulkina O. S., Lopukhova V. V.  
Percutaneous intervention in stable angina: what issues do we solve?

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А.  
Оценка частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного состояния коронарного коллатерального кровотока (5-летнее наблюдение)

11 Kozlova E. V., Starostin I. V., Bulkina O. S., Lopukhova V. V., Karpov Yu. A.  
Evaluation of the prevalence of cardiovascular events and mortality in stable coronary heart disease patients depending on baseline coronary collateral blood flow (five year follow-up)

Угурчиева П. О., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О., Мамедов М. Н.  
Пятилетний прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и другими соматическими заболеваниями: данные многоцентрового ингушского исследования

17 Ugurchieva P. O., Didigova R. T., Ugurchieva Z. O., Mamedov M. N.  
Five year prognosis in patients with coronary heart disease and comorbidities: data from multicenter study in ingushetia republic

Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3  
12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр РЕКОРД-3

23 Erlich A. D. on behalf of the RECORD-3 registry workteam  
Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3

Олейников В. Э., Хромова А. А., Бурко Н. В., Салямова Л. И., Борисова Н. А., Матросова И. Б.  
Комплексная оценка показателей ригидности артерий и традиционных факторов риска как предикторов синдрома раннего сосудистого старения

31 Oleynikov V. E., Khromova A. A., Burko N. V., Salyamova L. I., Borisova N. A., Matrosova I. B.  
Complex assessment of arteries stiffness parameters and traditional risk factors as the predictors of early vascular ageing syndrome

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Кочеткова И. В., Черных Т. М., Панюшкина Г. М.  
Опыт применения триметазидина у пациентов с коморбидной патологией

37 Kochetkova I. V., Chernykh T. M., Panyushkina G. M.  
An experience of trimetazidine usage in comorbidity

Ибрагимова И. Б., Исламова У. А., Гафурова Р. М., Абдуллаев А. А.  
Влияние торасемида на электрическую нестабильность сердца у пациентов с ишемической митральной регургитацией в постинфарктном периоде

43 Ibragimova I. B., Islamova U. A., Gafurova R. M., Abdullaev A. A.  
Influence of torasemide on electrical instability of the heart in patients with ischemic mitral regurgitation post myocardial infarction

Rahmatini R., Aliska G., Syafril M., Achyar A.  
Clopidogrel response in acute coronary syndrome patients with CYP2Y12\*2 and CYP2Y12\*3 polymorphisms

49 Rahmatini R., Aliska G., Syafril M., Achyar A.  
Ответ на клопидогрел у пациентов с острым коронарным синдромом и полиморфизмами CYP2Y12\*2 и CYP2Y12\*3

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### CLINICAL CASE

Мельник О. В., Лоевец Т. С., Вершинина Т. Л., Гудкова А. Я., Фомичева Ю. В., Костарева А. А., Первунина Т. М., Васичкина Е. С.  
Синдром Барта в практике кардиолога

54 Melnik O. V., Loevets T. S., Vershinina T. L., Gudkova A. Ya., Fomicheva Yu. V., Kostareva A. A., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.  
Barth syndrome in practice of cardiology

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

**LITERATURE REVIEWS**

*Тарловская Е. И.*  
Ивабрадин вне рамок клинических рекомендаций: что может быть интересно практическому врачу?  
  
*Хирманов В. Н.*  
Влияние ингибирования Ха фактора с помощью ривароксабана на прогрессирование, риск осложнений и смертность при ИБС

60 *Tarlovskaya E. I.*  
Ivabradine outside the clinical guidelines: interest of a practitioner  
  
65 *Khirmanov V. N.*  
Inhibition of the factor Xa (with rivaroxaban) slow down progression, prevents complication and decrease mortality in coronary heart disease

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**EXPERIMENTAL STUDY**

*Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Лебедева А. И., Муслимов С. А., Попов С. В.*  
Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте

71 *Afanasiev S. A., Kondratieva D. S., Lebedeva A. I., Muslimov S. A., Popov S. V.*  
Functional state of myocardium after application of a non-cellular allogenic material for stimulation of regeneration capacity in experimental infarction

**СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ**

**EXPERT CONSENSUS**

*Конради А. О., Жданова О. Н., Ротарь О. П., Карпов Ю. А., Подзолков В. И., Лебедев П. А., Чесникова А. И., Небиеридзе Д. В., Миллер О. Н., Соловьёва Е. В., Куликов А. Н.*  
Заключение рабочей группы по артериальной гипертонии. Место сартанов в терапии артериальной гипертонии в XXI веке

76 *Konradi A. O., Zhdanova O. N., Rotar O. P., Karpov Yu. A., Podzolkov V. I., Lebedev P. A., Chesnikova A. I., Nebieridze D. V., Miller O. N., Solovjova E. V., Kulikov A. N.*  
Arterial hypertension workgroup resolution. The role of sartans in treatment of systemic hypertension in the 21st century

**НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

**CLINICAL MEDICINE NEWS**

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

82 Clinical medicine updates: a review of international news

**ИНФОРМАЦИЯ**

**INFORMATION**

83

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**CLINICAL GUIDELINES**

*Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных*  
Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018

91 *The Committee of experts of the Russian society of cardiology (RSC). Section of cardiovascular diseases in pregnant women*  
National guidelines for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: [www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



**Уважаемые читатели!**

Уже стало традицией в нашем журнале третий номер посвящать вопросам диагностики и лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Это заболевание, в основе которого лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий различной степени выраженности, находится в фокусе внимания как врачей, так и организаторов здравоохранения. Это связано с тем, что в нашей стране с диагнозом ИБС умирает практически 1 из 4-х человек ежегодно, а количество находящихся под амбулаторным наблюдением пациентов с этим диагнозом превышает 8 миллионов, с тенденцией к непрерывному росту. Совершенно очевидно, что, не улучшая результаты лечения ИБС, нам не решить задачу значительного увеличения продолжительности предстоящей жизни в ближайшей перспективе и не войти в клуб стран 80+ к 2030г.

Хотел бы обратить внимание читателей на раздел “Новости кардиологии”, где размещена информация о результатах исследования по повышению эффективности лечения больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистым заболеванием с помощью сахароснижающего препарата канаглифлозина в отношении улучшения прогноза (исследование CANVAS). В обзоре Хирманова В.Н., наряду с другими данными, приводятся результаты недавно завершившегося исследования COMPASS, в котором было показано клиническое преимущество новой комбинации в лечении стабильных форм ИБС (без фибрилляции предсердий), включая и атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, ацетилсалициловой кислоты и нового перорального антикоагулянта ривароксабана. В группе комбинированной терапии при длительном наблюдении риск развития основных сердечно-сосудистых событий оказался достоверно меньше, по сравнению с группами только антиагрегантной и только антикоагулянтной терапии, включая достоверно более низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых причин. После публикации результатов первого рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием у больных стабильной стенокардией с однососудистым поражением, которое показало, что эффективность комби-



нированной антиангинальной терапии и ЧКВ в плане влияния на продолжительность нагрузки достоверно не различается, вновь обсуждается место инвазивного вмешательства при лечении этой категории пациентов. Передовая статья этого номера как раз и посвящена анализу ситуации, которая складывается в настоящее время с учетом последних рекомендаций и методов медикаментозной терапии пациентов со стабильно протекающей стенокардией. Это представляется чрезвычайно важным с точки зрения полного понимания процесса перехода от медикаментозного к инвазивному лечению стабильной стенокардии — когда и каким пациентам необходимо, а в каких случаях мы не получим никакого результата, в том числе в плане антиангинального (антиишемического) лечения. Хочу напомнить, что ранее было убедительно показано, что ЧКВ со стентированием у пациентов стабильной ИБС не улучшает прогноза заболевания.

Мы рассчитываем, что эти и другие материалы, в том числе напрямую и не относящиеся к тематике стабильной ИБС, в конечном итоге помогут практическому врачу сформировать современные представления о ведении таких пациентов, правильно назначить лечение с учетом современных возможностей, включая и инвазивные процедуры. Также мы надеемся, что научные сотрудники увидят в представленных материалах новые идеи для будущих исследований. Все это будет способствовать снижению риска осложнений и смертельных исходов в нашей стране.

С пожеланиями полезного и приятного чтения.

Искренне Ваш,

профессор

Карпов Юрий Анатольевич

## ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: КАКИЕ ВОПРОСЫ РЕШАЕМ?

Карпов Ю. А., Козловская И. Л., Булкина О. С., Лопухова В. В.

В статье освещена роль чрескожного коронарного вмешательства при стабильной ишемической болезни сердца, показана эволюция представлений о его влиянии на прогноз и клинические проявления заболевания, приведены результаты последних исследований, в том числе исследования ORBITA. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, эндоваскулярное лечение улучшает прогноз у больных с поражением ствола левой коронарной артерии и проксимального отдела передней нисходящей артерии, а также при значительной площади миокарда, подвергающегося преходящей ишемии. Чрескожное коронарное вмешательство должно быть проведено у пациентов с сохраняющейся клиникой стенокардии и неудовлетворительным качеством жизни, несмотря на прием оптимальной медикаментозной терапии.

**Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 7–10**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-7-10>

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, стабильная ишемическая болезнь, стенокардия.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Карпов Ю. А. \* — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Козловская И. Л. — к. м. н., н. с., сотрудник, Булкина О. С. — к. м. н., с. н. с., сотрудник, Лопухова В. В. — к. м. н., с. н. с., сотрудник.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuri\_karpov@inbox.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, FFR — фракционный резерв кровотока, iFR — моментальный резерв кровотока.

Рукопись получена 26.02.2018

Рецензия получена 26.02.2018

Принята к публикации 28.02.2018

## PERCUTANEOUS INTERVENTION IN STABLE ANGINA: WHAT ISSUES DO WE SOLVE?

Karpov Yu. A., Kozlovskaya I. L., Bulkina O. S., Lopukhova V. V.

In the article, a role of percutaneous intervention discussed in stable ischemic disease of the heart, and an evolution presented of the perspectives on its influence on prognosis and clinical presentation of the disease. The results provided, of recent trials, including the ORBITA. According to current clinical guidelines, endovascular treatment does improve prognosis in patients with the left coronary artery stem lesion and proximal left descending artery lesion, as in a significant area of damaged myocardium involved in temporary ischemia. Percutaneous coronary intervention should be done in patients with continued clinical presentation of angina and non-satisfactory life quality regardless the optimal medication treatment.

**Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 7–10**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-7-10>

**Key words:** percutaneous coronary intervention, stable ischemic disease, angina pectoris.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Прошло ровно 40 лет с того момента, когда Андреас Грюнтциг выполнил первое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В настоящее время в мире ежегодно проводится около 500 тысяч операций баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий по поводу стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), из них в России — не менее 50 тысяч. Первичная ЧКВ у больных острым коронарным синдромом (ОКС), особенно, с элевацией сегмента ST, является очень эффективной, жизнеспасающей процедурой [1]. Менее определена роль ЧКВ в лечении пациентов со стабильным течением ИБС, которое преследует две основные задачи: улучшение прогноза и уменьшение выраженности стенокардии, улучшение качества жизни. С развитием и внедрением новых технологий ЧКВ проблема выбора между радикальной и консервативной тактикой ведения пациентов становится все более актуальной.

**Влияние ЧКВ на прогноз.** До настоящего времени считалось, — и это мнение записано в клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС как Аме-

риканского, так и Европейского общества кардиологов, — что улучшение прогноза при реваскуляризации достигается у следующих групп больных: с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА); при трехсосудистом поражении коронарного русла, со снижением глобальной сократимости миокарда; при двухсосудистом поражении коронарного русла, если одно из поражений включает проксимальный отдел передней нисходящей артерии (ПНА); при проксимальном поражении ПНА; при значительной зоне ишемизированного миокарда, выявляемой при нагрузочном тестировании (>10% миокарда), при высоком риске осложнений у больного по результатам неинвазивного обследования [2, 3]. При однососудистом поражении, а также при двух- и трехсосудистом поражении коронарного русла, при риске по шкале SYNTAX, оцениваемом в пределах 22 баллов, выполнение ЧКВ имеет класс рекомендаций I [2].

Отсутствие значимых различий по влиянию на прогноз ЧКВ и оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) было показано в первых контролируемых

исследованиях (COURAGE, MASS, MASS-2), а также в ряде других, в которых инвазивное лечение состояло в проведении баллонной ангиопластики с имплантацией голометаллических стентов. Следует отметить, что у части пациентов с многососудистым поражением коронарного русла в этих исследованиях не достигалась полная реваскуляризация [4-8]. Различий в выживаемости не было не только на протяжении нескольких лет после включения в исследования, но при более длительных сроках наблюдения. Повторный анализ выживаемости пациентов, принимавших участие в исследовании COURAGE, первоначально рандомизированных в группы ЧКВ и ОМТ, через 15 лет различий между группами также не выявил [9].

Вместе с тем, с совершенствованием технологии эндоваскулярного лечения стали появляться данные, свидетельствующие об улучшении прогноза при проведении ЧКВ при стабильной ИБС. Мета-анализ 95 исследований (93553 случаев), проведенный в 2014г, показал, что при применении стентов с лекарственным покрытием первого поколения (Taxus, Cypher, Endeavor) наметилась тенденция к снижению смертности, а при имплантации стентов с лекарственным покрытием второго поколения (Xience, Promus, Resolute) эта тенденция достигла уровня статистической значимости, причем снижение смертности в группе ЧКВ по сравнению с консервативным лечением составляло 25-35%, в зависимости от типа стента [10]. Однако мета-анализ имел значимое ограничение — относительно небольшое количество прямых сравнений эффективности ЧКВ с использованием стентов нового поколения на фоне ОМТ с группой первоначально получавших ОМТ.

В исследовании FAME-2 было включено 888 пациентов (из запланированных 1632 — прекращено досрочно в связи с получением достаточного объема данных); значимость стеноза оценивалась по фракционному резерву кровотока (FFR), период наблюдения составил 2 года. По его результатам, в группе ЧКВ в сочетании с ОМТ, в том числе при однососудистом поражении коронарного русла, было достоверно меньше число смертей и госпитализаций по поводу инфаркта миокарда (ИМ) или с целью плановой повторной реваскуляризации, по сравнению с группой только ОМТ (4,3% против 12,7%). Таким образом, ЧКВ, возможно, способствует улучшению прогноза даже при умеренной зоне преходящей ишемии миокарда ЧКВ [11]. Основным ограничением исследования явилось отсутствие неинвазивной верификации ишемии: размер зоны ишемии не оценивался по данным предварительного нагрузочного тестирования, поэтому положительный результат мог быть связан с участием больных с большой зоной ишемии.

В мета-анализе 2015г, включившем исследования FAME 2 и SWISS 2 при наблюдении больных в среднем в течение 3 лет после рандомизации также было отмечено достоверное снижение смертности в группе инвазивного лечения [12].

Исследования, посвященные проблеме целесообразности и эффективности ЧКВ при стабильной ИБС, продолжают. В настоящее время идет включение пациентов в исследование ISCHEMIA (включено более 5000 пациентов со стабильной ИБС, планируемый срок наблюдения составляет 3,5 года). Возможно, его результаты позволят по-новому оценить показания к проведению ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС.

**Влияние ЧКВ на клиническую симптоматику.** В соответствии с ныне действующими клиническими рекомендациями, именно устранение симптомов при недостаточной эффективности антиангинальной терапии является основной целью проведения ЧКВ при стабильной ИБС [2, 3].

Клиническая эффективность антиангинальной моно-, а затем комбинированной медикаментозной терапии в лечении стенокардии изучена в целом ряде контролируемых исследований. Было показано, что продолжительность нагрузочной пробы, по сравнению с плацебо, при монотерапии бета-блокаторами увеличивалась примерно на 70 сек, антагонистами кальция — на 46 сек (исследование IMAGE), ранолозином — на 70 сек (исследование MARISA), ивабрадином — на 48-55 сек [13-15].

Присоединение к лечению второго препарата не приводит к удвоению прироста времени нагрузки, он составляет около 10-20%. В частности, присоединение ранолозина к бета-блокатору либо антагонистам кальция приводило к увеличению продолжительности нагрузки максимально на 79,1 сек (исследование CARISA) [16].

Следует отметить, что во всех ранее упоминавшихся исследованиях по изучению влияния ЧКВ на прогноз, независимо от последующего течения заболевания, локализации стенозов, степени поражения коронарного русла, ЧКВ имело преимущество перед ОМТ в отношении устранения синдрома стенокардии и увеличения толерантности к физической нагрузке в сравнении с собственно ОМТ.

Эффективность ЧКВ и ОМТ в лечении стенокардии в этих клинических исследованиях оценивалась по-разному: по изменению ФК стенокардии, суммарного балла по опросникам качества жизни, количеству приступов стенокардии в неделю, динамике общей продолжительности нагрузочного теста (мин, сек), а также достигнутой мощности (Вт, МЕТ), максимальной достигнутой ЧСС.

Первое сопоставление результатов ангиопластики (105 пациентов) с антиангинальным лечением (107 пациентов) при стабильной ИБС было проведено в ходе исследования АСМЕ еще в 1994г [17]. При однососудистом поражении коронарного русла баллонирование оказалось более эффективным: через 6 месяцев от момента рандомизации в группе ЧКВ было достоверно больше больных без ангинозных болей (64% против 46%), средний прирост продолжи-

тельности нагрузочной пробы в группе инвазивного лечения составил 2,1 мин (против 0,5 мин).

В исследованиях SWISS и SWISS II общая достигнутая мощность после ЧКВ (на фоне лечения аспирином и статинами, без антиишемической терапии) возросла, соответственно, на 20% и 26% против 2% и 7% в группе ОМТ (аспирин, статины, противоишемические препараты) [18].

В исследовании COURAGE преимущество ЧКВ в сочетании с ОМТ над консервативным лечением в устранении стенокардии было выявлено по данным Сиэтлского опросника стенокардии и сохранялось в течение 2 лет. В исследовании FAME 2 уменьшение ФК стенокардии в группе ЧКВ (с имплантацией стента с лекарственным покрытием второго поколения на фоне современной многокомпонентной ОМТ) встречалось в несколько раз чаще, по сравнению с группой только консервативного лечения.

**Исследование ORBITA: еще раз об эффективности ЧКВ в устранении стенокардии.** В ноябре 2017г были опубликованы результаты многоцентрового (5 центров в Великобритании) исследования ORBITA, которое, по выражению одного из экспертов проф. Роберта Харрингтона, “породило больше обсуждений, чем было включено больных”.

В исследование было включено 230 пациентов с ИБС, преимущественно с II и III ФК стенокардии и гемодинамически значимым (>70%) однососудистым поражением коронарного русла [19]. Период оптимизации лечения продолжался в течение 6 недель. Интенсивная коррекция терапии осуществлялась три раза в неделю планоно, а также по требованию в режиме 24/7. В среднем каждый пациент к моменту окончания оптимизации лечения получал 2 антиангинальных препарата. После оптимизации терапии и предварительного тестирования больные были рандомизированы в группы ЧКВ с ОМТ и имитации ЧКВ с ОМТ (группа “плацебо”). Рандомизация осуществлялась с помощью автоматизированной онлайн-системы, двойным слепым способом. Лечащим врачам и пациентам результаты распределения были неизвестны на протяжении всего исследования.

Исходно средняя площадь стеноза составила 84%, фракционный резерв кровотока (FFR) — 0,69, моментальный резерв кровотока (iFR) — 0,76; после вмешательства FFR — 0,90, iFR — 0,95.

Пациенты обеих групп продолжали получать подобранную терапию в полном объеме и после рандомизации, в течение всего периода наблюдения (6 недель). Анкетирование с заполнением опросников по симптомам, стресс-тест с физической нагрузкой и стресс-эхокардиография с добутамином проводились перед рандомизацией и через 6 недель после процедуры. При проведении стресс-теста основным показателем считалась общая продолжительность пробы (до развития критериев прекращения — появ-

ления симптомов, значимой ишемической депрессии сегмента ST, повышения АД, развития нарушений ритма сердца) — первичная конечная точка; кроме того, учитывалось время до снижения сегмента ST на 1 мм, индекс Дьюка, суммарный индекс подвижности стенок в покое и при нагрузке, пиковое потребление кислорода, — вторичные конечные точки.

Достоверных различий по изменению ФК, а также по первичной конечной точке, приросту продолжительности нагрузочного теста (28,4 против 11,8 сек,  $p=0,2$ ), отмечено не было, однако при проведении добутаминовой стресс-эхокардиографии в группе ЧКВ индекс сократимости миокарда улучшился значительно в большей степени, по сравнению с плацебо-вмешательством (разница — 0,07,  $p<0,0001$ ).

Двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн исследования дал авторам основание связать отсутствие достоверных различий между группами ЧКВ и имитации ЧКВ с эффектом плацебо у пациентов, которым вмешательство не проводилось. Таким образом, эффективность ЧКВ в лечении стенокардии у пациентов с однососудистым поражением, получающих комбинированную противоишемическую терапию, ставится под вопрос, а устранение стенокардии после ЧКВ, наблюдаемое в рутинной клинической практике, связывается с эффектом плацебо.

Другое возможное объяснение полученного результата заключается в том, что количество включенных пациентов рассчитывалось с целью обнаружить различие в 30 сек, а фактический прирост продолжительности стресс-теста составил 28 сек в группе ЧКВ и 11 сек в группе ОМТ.

Кроме того, динамика ЭКГ в течение первого месяца после интервенционного лечения не является идеальным методом оценки эффективности вмешательства, т.к. описаны изменения сегмента ST-T, отражающие микроэмболизацию, нивелирующиеся при более длительном наблюдении. Эти соображения подтверждаются достоверно лучшими показателями повторной добутаминовой стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в группе эндоваскулярного лечения, сокращением площади ишемизированного миокарда при физической нагрузке. Обращает внимание тенденция к большему снижению ФК стенокардии в группе ЧКВ по данным Сиэтлского опросника, не достигающая критериев статистической достоверности (также, возможно, по причине недостаточной выборки).

При рассмотрении исходной ангиографической характеристики включенных пациентов создается впечатление, что среди подвергшихся ЧКВ преобладали пациенты с поражением проксимальных сегментов, а в группе ОМТ — дистальных. Учитывая, что верхние квартили FFR превышают 0,80 (0,82 — см. статью), в действительности не все изучаемые стенозы были гемодинамически значимыми, что также могло нивелировать различия.

Примечательна тенденция к более активному медикаментозному лечению в группе ОМТ, в которой чаще назначались препараты второго ряда — никорандил ( $p=0,021$ ) и ранолазин ( $p=0,079$ ), который в монотерапии способствовал увеличению продолжительности нагрузочного теста более, чем на 1 мин.

Экспертами обсуждается еще одна возможная причина полученных в исследовании результатов — относительно небольшой период наблюдения. Следует отметить, что 6 недель — срок, достаточный для достижения максимально возможного эффекта ОМТ, однако, как уже обсуждалось ранее, недостаточный для оценки антиишемического влияния ЧКВ.

Кроме того, достижение полного клинического эффекта при приеме двух препаратов (преимущественно бета-блокатора и антагониста кальция), в том числе, повлекшее выход пациентов из исследования на этапе оптимизации, может говорить об относительно благоприятном течении ИБС в наблюдаемой группе больных. Действительно, минимальная продолжительность нагрузки составила 8 мин, следовательно, пациентов с низкой толерантностью к физической нагрузке среди участников исследования не было. Это соображение также не позволяет в полной мере экстраполировать результаты ORBITA на всех пациентов с ИБС.

Другой аспект проблемы заключается в том, что с увеличением исходного объема лечебных меро-

ятий дополнительные воздействия приводят к меньшему приросту эффективности: наибольшее увеличение продолжительности нагрузочного теста наблюдалось при назначении монотерапии на чистом фоне или при выполнении ЧКВ на чистом фоне.

Однако в реальной практике важно оценивать не только относительные, но и абсолютные величины, соотношение пользы и риска, выраженность ишемии и объем ишемизированного миокарда. Выбор тактики ведения должен осуществляться с учетом конкретной клинической ситуации у данного больного, и по-прежнему остается прерогативой лечащего врача.

Таким образом, в действительности опыт данного исследования явно не “забывает крышку гроба стентированию при стабильной стенокардии”, как провокационно озаглавили свой редакторский комментарий Д. Браун и Р. Редборг [20], но показывает, что интенсивное наблюдение, динамичная коррекция антиангинальной терапии позволяют добиться значительных успехов в устранении стенокардии. А в случае недостаточного эффекта ОМТ по повышению качества жизни при стабильной стенокардии должно быть выполнено ЧКВ, решение о котором должно приниматься консилиумом в составе лечащего врача, инвазивного специалиста и сердечно-сосудистого хирурга с учетом мнения пациента, как это записано в клинических рекомендациях сегодня.

## Литература

- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*; 2018 (39): 119-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- 2012 American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/ American College of Physicians/American Association for Thoracic Surgery/ Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions/Society of Thoracic Surgeons guideline for the diagnosis and management of patients with SIHD. *Circulation*. 2012; 126 (25): e354-471. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J*. 2014; 35 (37): 2541-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Investigators C. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117 (10): 1283-91.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (15): 1503-16.
- Coronary angioplasty vs. medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350 (9076): 461-8.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122 (10): 949-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669.
- Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (2): 232-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2015; 373 (20): 1937-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1505532.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859
- De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1208-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758.
- Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1194-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.556
- Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 311-8.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
- Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-82.
- Sendón JL, Lee S, Cheng ML, Ben-Yehuda O; CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19: 952-9. DOI: 10.1177/2047487312450133
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, for the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 2; 326: 10-6.
- Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1985-91.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al., on behalf of the ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391 (10115): 31-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Brown DL, Redberg RF. Last nail in the coffin for PCI in stable angina? *Lancet*. 2018; 391 (10115): 3-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32757-5.

## ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО КРОВОТОКА (5-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А.

**Цель.** Оценить частоту сердечно-сосудистых событий и смертность в зависимости от исходного состояния коронарного коллатерального кровотока (ККК) в рамках 5-летнего наблюдения за пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включено 579 пациентов со стабильной ИБС, у которых при плановой коронароангиографии (КАГ) был выявлен стеноз хотя бы в одной коронарной артерии (диаметром не менее 1,5 мм), сужающей ее просвет на 50% и более. ККК оценивали по модифицированной методике Rentrop. Через 5 лет после индексной КАГ оценивалась частота сердечно-сосудистых событий (возобновление или усугубление функционального класса (ФК) стенокардии, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения) и смертность.

**Результаты.** При многофакторном анализе (методом регрессии Кокса) выявлена ассоциация хорошо развитого ККК с меньшей смертностью от кардиальных (ОР 0,5;  $p=0,02$ ) и от всех причин (ОР 0,5;  $p=0,004$ ). При многофакторном анализе (логистическая регрессия) выявлена ассоциация развитого ККК с меньшей частотой возобновления/усугубления ФК стенокардии в отдаленном периоде — (ОШ 0,36,  $p=0,002$ ). Взаимосвязь частоты нефатальных инфарктов миокарда, чрескожное коронарное вмешательство в отдаленном периоде со степенью развития ККК не выявлена.

**Заключение.** По данным 5-летнего наблюдения, хорошо выраженный ККК связан с меньшей смертностью от кардиальных и от всех причин и частотой возобновления/усугубления ФК стенокардии напряжения у больных хронической ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию, независимо от тяжести заболевания, поражения коронарного русла и других факторов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 11–16  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-11-16>

## EVALUATION OF THE PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND MORTALITY IN STABLE CORONARY HEART DISEASE PATIENTS DEPENDING ON BASELINE CORONARY COLLATERAL BLOOD FLOW (FIVE YEAR FOLLOW-UP)

Kozlova E. V., Starostin I. V., Bulkina O. S., Lopukhova V. V., Karpov Yu. A.

**Aim.** To evaluate the prevalence of cardiovascular events and death depending on baseline coronary collateral blood flow (CBF) in five year follow-up of stable coronary heart disease (CHD) patients.

**Material and methods.** To the study, 579 stable CHD patients included, who during scheduled coronary angiography (CAG) were diagnosed with at least one stenosis in one coronary artery (diameter no less than 1,5 mm), narrowing its lumen by  $\geq 50\%$ . CBF was assessed by Rentrop modified method. In 5 years post index CAG, the cardiovascular events were counted (relapse or worsening of functional class of angina, non-fatal myocardial infarction, coronary bypass surgery, acute stroke) and mortality.

**Results.** In multifactorial analysis (Cox regression) the association revealed of the good CBF with lower cardiovascular mortality (HR 0,5;  $p=0,02$ ) and all-cause mortality (HR 0,5;  $p=0,004$ ). In multifactorial analysis (logistic regression) there was association of good CBF with lower rate of relapse/worsening of angina in long term

**Ключевые слова:** коронарный коллатеральный кровоток, ишемическая болезнь сердца.

ФГБУ НИИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Козлова Е. В.\* — аспирант отдела ангиологии, Старостин И. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории телемедицины отдела новых медицинских информационных технологий, Булкина О. С. — к.м.н., с.н.с. отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Лопухова В. В. — к.м.н., с.н.с. отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 ekaterinavkozlova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ККК — коронарный коллатеральный кровоток, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Рукопись получена 22.02.2018  
 Рецензия получена 26.02.2018  
 Принята к публикации 28.02.2018

period — (OR 0,36,  $p=0,002$ ). There was no relation found for CBF condition and non-fatal myocardial infarction, percutaneous coronary intervention.

**Conclusion.** By the data from five year follow-up, good CBF correlates with less cardiovascular and all-cause mortality and with the frequency of relapse/worsening of the FC of angina pectoris in chronic CHD patients, including those underwent revascularization, regardless of the severity of disease, coronary flow lesion and other factors associated with cardiovascular complications.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 11–16  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-11-16>

**Key words:** coronary collateral blood flow, coronary heart disease.

SMRC of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности во всем мире и занимает первое место в структуре смертности в Российской Федерации [1]. Коронарный коллатеральный кровоток (ККК) — дополнительный источник кровоснабжения миокарда, который предотвращает ишемию миокарда при наличии гемодинамически значимого стеноза или окклюзии коронарной артерии [2-4]. Коронарные коллатерали — это анастомозы между коронарными артериями, которые существуют независимо от наличия ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. При наличии стеноза коронарной артерии происходит ремоделирование коллатералей, их калибр увеличивается, обеспечивая тем самым кровоснабжение ишемизированных тканей [2].

Считается, что видимые при коронароангиографии (КАГ) коллатерали ассоциированы с меньшей зоной инфаркта миокарда (ИМ) [5], лучшей сократимостью левого желудочка [6] и меньшей частотой сердечно-сосудистых осложнений в будущем как у пациентов с ИМ, так и со стабильной ИБС [7-9].

На настоящий момент проведено лишь небольшое число исследований, направленных на изучение данной взаимосвязи у больных со стабильной ИБС, более того, их результаты противоречивы [9]. Согласно данным ряда работ, тяжесть ИБС, а также степень поражения коронарного русла прямо пропорционально связаны со степенью развития ККК [10], соответственно, группа с более выраженными коллатералами чаще представлена пациентами более высокого риска, что в свою очередь может значимо повлиять на результаты исследований. В связи с этим, изучение роли ККК возможно только с учетом тяжести ИБС и характера поражения коронарного русла [3, 11], что мы учли при планировании данной работы.

Влияние реваскуляризации, в частности, ЧКВ, на состояние коллатерального кровотока изучено недостаточно. Согласно результатам исследования, в котором оценивалась выраженность ККК до ЧКВ, через сутки и повторно через 6 месяцев после ЧКВ, коллатеральный кровоток остается практически неизменным в течение 24 часов после ЧКВ, в дальнейшем его функция снижается, но полностью не регрессирует [12].

Целью нашего исследования являлось оценить частоту сердечно-сосудистых событий и смертность у больных со стабильной ИБС, в том числе, перенесших реваскуляризацию, в зависимости от исходного состояния ККК в рамках 5-летнего наблюдения.

### Материал и методы

**Критерии включения.** Исследование проводилось на базе отдела ангиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ. В исследование включались пациенты со стабильной ИБС, которым в период с апреля 2010г

по июль 2012г в рамках обследования при первой (индексной) госпитализации выполнялась плановая КАГ (индексная КАГ), и был выявлен стеноз хотя бы в одной коронарной артерии (диаметром не менее 1,5 мм), сужающий её просвет  $\geq 50\%$ .

**Критерии исключения:** 1) чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) давностью менее 3 месяцев до КАГ; 2) ИМ менее 1 месяца до КАГ; 3) вазоспастическая стенокардия; 4) тяжелая недостаточность кровообращения (NYHA IV); 5) тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз, в т.ч. — активный онкологический процесс, аутоиммунные заболевания, выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, декомпенсированный сахарный диабет и высокая, рефрактерная к лечению артериальная гипертензия.

**Методы исследования.** У всех больных состояние коллатерального кровотока в миокарде оценивали методом КАГ. Количественную оценку коронарных коллатералей проводили по модифицированной методике Rentrop, согласно которой отсутствие видимых коллатералей — 0 баллов, 1 балл — коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви стенозированной/окклюзированной артерии; 2 балла — коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, контрастирование ветвей коронарной артерии за счёт коллатералей не происходит, 3 балла — коллатерали визуализируются, контраст туго заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, ветви поражённой коронарной артерии контрастируются за счёт коллатералей [13].

Для оценки выраженности и комплексности атеросклеротического поражения коронарного русла коронарные ангиограммы каждого пациента были проанализированы в соответствии с алгоритмом калькулятора Syntax score.

По результатам КАГ, части больных продолжена консервативная терапия, другой части проведена реваскуляризация миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование (КШ)). При выписке всем пациентам даны рекомендации по терапии, включающей антиагреганты, липидснижающие и антиангинальные препараты, в зависимости от течения заболевания и выбранной тактики лечения.

Через 5 лет после индексной КАГ оценивалось клиническое течение ИБС, конечные точки (возобновление или усугубление функционального класса (ФК) стенокардии, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, ЧКВ, КШ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), смерть (кардиальная и от всех причин)). Информация была получена путем опроса больных и их родственников, в том числе по телефону, а также анализа данных медицинской документации. В случае смерти больного

и отсутствии точных данных о причинах смерти, эта группа была классифицирована как “причина смерти не установлена”.

**Статистическая обработка результатов.** Анализ проводился с использованием компьютерного статистического пакета “Stata, версия 15” (Stata Corporation, США) с дополнительными модулями. В связи с ненормальным распределением всех переменных (визуальная оценка + тест Шапиро-Уилка) данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, сравнение непрерывных переменных проведено с помощью непараметрических методов (тесты Манна-Уитни и Краксела-Уоллиса), а категориальных данных —  $\chi^2$  и при  $n \leq 3$  точный тест Фишера. Однофакторный анализ выживаемости проведён с помощью логарифмического рангового критерия для категориальных переменных и однофакторной регрессии Кокса для непрерывных переменных. По результатам однофакторного анализа разработана модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Результаты представлены в виде отношений рисков (ОР; отношение моментных рисков). Визуализация модели проведена с использованием кривых выживаемости. По результатам моделирования проведена проверка соблюдения допущения о пропорциональности функций риска. Для анализа частоты сердечно-сосудистых событий использована логистическая регрессия. Результаты представлены в виде ОШ (отношения шансов). За уровень статистической значимости для всех видов анализа  $\alpha = 0,05$  ( $p \leq 0,05$ ).

### Результаты

В исследование было включено 579 больных со стабильной ИБС — 425 мужчин и 154 женщины в возрасте от 34 до 87 лет ( $61,4 \pm 9,8$ ). В процессе наблюдения с 40 (6,9%) участниками была утеряна связь. Прямой контакт осуществлен с 436 пациентами, информация о состоянии здоровья 103 пациентов (в том числе 54 умерших) была получена через родственников или путем анализа медицинской документации. Статистический анализ проводился на основании данных о 539 больных, их клиническая характеристика представлена в таблице 1. Медиана наблюдения составила 4,76 [4,6–5,0] лет.

**Ангиографическая характеристика больных.** По данным КАГ, у 62 (11,5%) больных был поражен ствол левой коронарной артерии (ЛКА), у 453 (84,0%) передняя нисходящая артерия, огибающая артерия у 332 (61,6%), у 389 (72,2%) правая коронарная артерия. У 127 (23,6%) наблюдалось однососудистое поражение коронарного русла, у 186 (34,5%) — двухсосудистое, у 225 (41,7%) — трехсосудистое. У 166 (30,8%) пациентов имела место окклюзия одной, у 34 (6,3%) — двух, у 1 (0,19%) — трех коронарных артерий.

Медиана количества баллов по шкале Syntax составляла 16, межквартильный размах — от 9 до 24

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование (контакт установлен, n=539)**

Показатель	Значение
Мужчины	71,8% (n=387)
Возраст, лет	62±9,6
Длительность ИБС, лет	5,2±6,1
ФК стенокардии	3 [2-3]
Безболевая ишемия	12,4% (n=67)
Отягощенный наследственный анамнез	31,2% (n=168)
ИМ в анамнезе	57,1% (n=308)
Артериальная гипертония	87,8% (n=473)
Дислипидемия	65,3% (n=352)
Нарушение углеводного обмена*	45,6% (n=246)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,0±1,2
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	3,1±1,1
Курение	47,5% (n=256)

**Примечание:** \* — нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 1 или 2 типа.

баллов. Медиана выраженности ККК по Rentrop составила 1 балл, межквартильный размах — от 0 до 2 баллов. Выраженность ККК у 222 (41,1%) участников соответствовала 0 баллов по Rentrop, у 57 (10,6%) — 1 баллу, у 126 (23,4%) — 2 баллам, у 134 (24,9%) — 3 баллам.

Во время госпитализации по результатам КАГ 342 (63,5%) больным было проведено ЧКВ, 67 (12,4%) операция коронарного шунтирования, у 130 (24,1%) продолжена консервативная терапия.

**Определение конечных точек.** За 5 лет наблюдения умерли 10,0% (n=54) пациентов, в 2,7% (n=12) случаев проведена операция КШ, в 20,8% (n=95) ЧКВ, у 5,3% (n=24) пациентов развился ИМ, у 0,7% (n=3) нестабильная стенокардия, у 32,1% (n=142) имело место возобновление или усугубление ФК стенокардии напряжения, у 1,3% (n=6) ОНМК.

Анализ взаимосвязи исходного состояния ККК и частоты проведения коронарного шунтирования, а также частоты возникновения нестабильной стенокардии и ОНМК не проводился ввиду малого количества конечных точек.

**Анализ смертности от кардиальных и от всех причин.** Из 54 умерших в 44,4% (n=24) случаев имела место кардиальная смерть (ИМ, сердечная недостаточность, фатальные нарушения ритма), в 5,6% (n=3) причиной смерти был инсульт, в 5,6% (n=3) тромбоэмболия легочной артерии, в 11,1% (n=6) онкологические заболевания, в 33,3% (n=18) случаях причина смерти не была установлена.

Для кардиальной смерти проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, статистика модели —  $\chi^2(9) = 74,81$  и  $p < 0,00005$ .

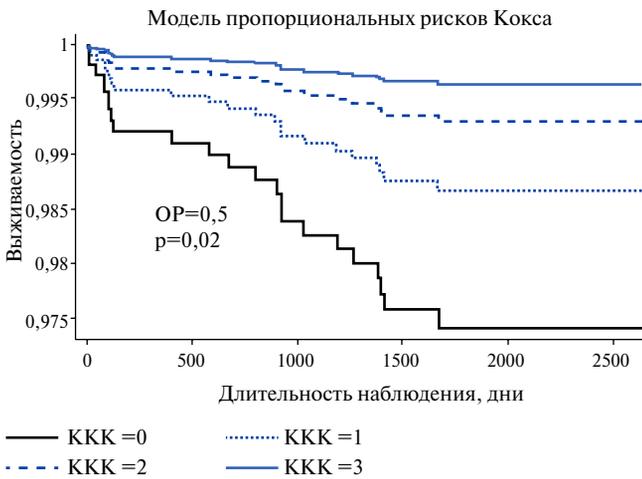


Рис. 1. Взаимосвязь ККК по классификации Rentrop со смертностью от кардиальных причин.

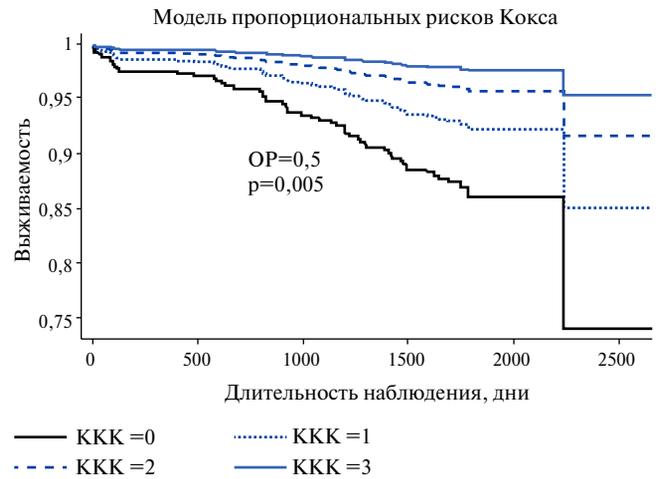


Рис. 2. Взаимосвязь ККК по классификации Rentrop со смертностью от всех причин.

Таблица 2

Факторы, влияющие на прогноз больных с хронической ИБС

Смертность от всех причин		
ККК по Rentrop	ОР=0,5 (95% ДИ: 0,34-0,82)	p=0,004
Степень антеградного кровотока в области стеноза по TIMI	ОР=0,54 (95% ДИ: 0,38-0,77)	p=0,001
Возраст	ОР=1,07 (95% ДИ: 1,03-1,11)	p<0,00005
Мужской пол	ОР=3,1 (95% ДИ: 1,3-7,3)	p=0,009
Перенесенный ИМ	ОР=2,14 (95% ДИ: 1,1-4,1)	p=0,023
Смертность от кардиальных причин		
ККК по Rentrop	ОР=0,5 (95% ДИ: 0,3-0,9)	p=0,02
Количество баллов по шкале Syntax	ОР=1,05 (95% ДИ: 1,02-1,09)	p=0,001
Мужской пол	ОР=6,49 (95% ДИ: 1,24-33,0)	p=0,027
ФВ ЛЖ	ОР=0,9 (95% ДИ: 0,87-0,93)	p<0,00005
Прием статинов	ОР=0,19 (95% ДИ: 0,038-0,94)	p=0,001
ЧКВ до включения в исследование	ОР=0,19 (95% ДИ: 0,038-0,94)	p=0,04
Возобновление/усугубление ФК стенокардии напряжения в отдаленном периоде		
ККК по Rentrop	ОШ=0,5 (95% ДИ: 0,3-0,8)	p=0,008
Стеноз ствола ЛКА	ОШ=3,6 (95% ДИ: 1,9-6,9)	p<0,00005
Нефатальный ИМ в отдаленном периоде		
Степень антеградного кровотока в области стеноза по TIMI	ОШ=0,23 (95% ДИ: 0,11-0,49)	p<0,00005
Наличие ИМ в анамнезе	ОШ=8,74 (95% ДИ: 1,8-41,6)	p=0,006
ЧКВ в отдаленном периоде		
Мужской пол	ОШ=2,0 (95% ДИ: 1,1-3,5)	p=0,02
ЧКВ при индексной госпитализации	ОШ=2,03 (95% ДИ: 1,1-3,8)	p=0,03
ЧКВ до включения в исследование	ОШ=2,0 (95% ДИ: 1,2-3,4)	p=0,01

При многофакторном анализе выявлена ассоциация хорошо развитого ККК с лучшей выживаемостью — ОР=0,5 (95% ДИ: 0,3-0,9; p=0,02) (рис. 1).

У пациентов с большим количеством баллов по шкале Syntax отмечалась более высокая кардиальная смертность, чем у пациентов с меньшим баллом по шкале Syntax (табл. 2). К факторам, независимо ассоциированным с более высокой кардиальной смертностью, также относился мужской пол. Нормальная ФВ ЛЖ, прием статинов и ЧКВ

в анамнезе были ассоциированы с лучшей выживаемостью.

При многофакторном анализе смертности от всех причин построена регрессия пропорциональных рисков Кокса, статистика модели  $\chi^2(13) = 66,84$  и p<0,00005.

Выявлена ассоциация хорошо развитого ККК с более низкой смертностью от всех причин у больных с ИБС: ОР=0,5 (95% ДИ: 0,34-0,82; p=0,004) (рис. 2), а также взаимосвязь между большей сте-

пенью антеградного кровотока в области стеноза по TIMI и выживаемостью (табл. 2). Факторами, независимо ассоциированными с более высокой смертностью от всех причин, являлись возраст, мужской пол, перенесенный ИМ.

**Анализ частоты возобновления или усугубления ФК стенокардии напряжения.** При многофакторном анализе (логистическая регрессия) выявлена ассоциация развитого ККК с меньшей частотой возобновления/усугубления ФК стенокардии в отдаленном периоде (через 5 лет) — ОШ=0,5 (95% ДИ [0,3-0,8],  $p=0,008$ ).

Также выявлена взаимосвязь между исходными функциональным классом стенокардии, выраженностью ККК по Rentrop и усугублением ФК стенокардии (ОШ=1,3; 95% ДИ [1,1-1,6],  $p=0,006$ ) (рис. 3).

При многофакторном анализе (логистическая регрессия) с возобновлением/усугублением ФК стенокардии было ассоциировано наличие стеноза ствола ЛКА (табл. 2).

**Анализ частоты ИМ в отдаленном периоде.** При проведении многофакторного анализа (логистическая регрессия) степень антеградного кровотока по TIMI, наличие ИМ в анамнезе были ассоциированы с развитием ИМ в течение 5 лет после индексной госпитализации (табл. 2).

Взаимосвязь частоты нефатальных ИМ со степенью выраженности ККК не выявлена.

**Анализ частоты ЧКВ в отдаленном периоде.** При многофакторном анализе выявлены следующие факторы, ассоциированные с проведением ЧКВ в отдаленном периоде: мужской пол, ЧКВ при индексной госпитализации, ЧКВ в анамнезе (табл. 2).

При анализе частоты ЧКВ в отдаленном периоде связь с исходным состоянием ККК выявить не удалось.

### Обсуждение

В нашем исследовании были учтены недостатки предыдущих работ — в исследование включались лица со стабильной ИБС с разной выраженностью и распространенностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, тяжестью ИБС, также был увеличен срок наблюдения, использована полная классификация ККК по Rentrop и применены многофакторные методы статистического анализа.

В данном исследовании выявлено положительное влияние хорошо развитого ККК на пятилетнюю выживаемость, а также частоту возобновления/усугубления ФК стенокардии напряжения у пациентов с хронической ИБС, независимо от тяжести заболевания и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. У участников с развитым ККК отмечена более низкая общая и кардиальная смертность, а также частота возобновления/усугубления ФК стенокардии напряжения.

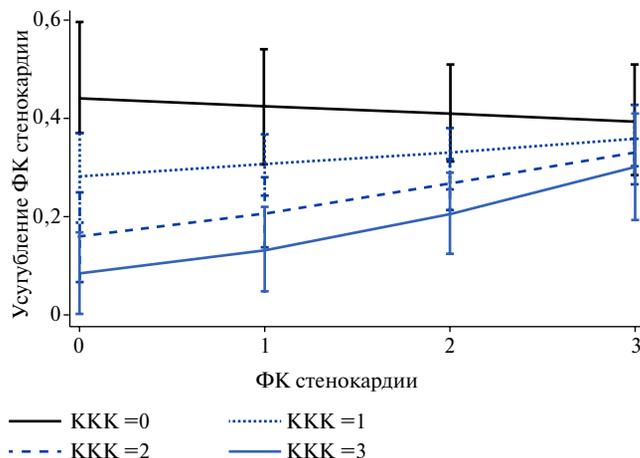


Рис. 3. Взаимосвязь между исходным функциональным классом стенокардии, выраженностью ККК по Rentrop и усугублением ФК стенокардии.

Взаимосвязь хорошо развитого ККК с лучшим прогнозом у больных со стабильной ИБС ранее уже была продемонстрирована Meier P, et al. (2007) в 10-летнем наблюдении за 739 пациентами со стабильной ИБС и разной степенью выраженности коллатерального кровотока. Для оценки коллатерального кровотока использовался метод подсчета индекса коллатерального кровотока по внутрикоронарному давлению, который считается “золотым стандартом” определения состояния коллатералей [8]. Нами использовалась более простая методика, не требующая проведения окклюзии коронарной артерии. Несмотря на различия в используемых методиках определения коллатерального кровотока, полученные нами данные о влиянии ККК на смертность, так же как и данные об отсутствии взаимосвязи ККК с частотой нефатальных ИМ и ЧКВ в отдаленном периоде, сопоставимы с результатами исследования Meier P, et al. (2007).

Положительное влияние выраженного коллатерального кровотока на смертность у больных ИБС также было продемонстрировано Akin S, et al. (2013) в мета-анализе, в который вошло 10 исследований и суммарно 6791 пациент. Однако исследования, вошедшие в мета-анализ, включали как больных со стабильной ИБС, так и больных с острым ИМ [9].

Согласно результатам нашего исследования, развитый ККК отрицательно связан с частотой возобновления/усугубления ФК стенокардии в отдаленном периоде. Billinger M, et al. (2002) в своей работе получили противоположные результаты: в группе пациентов с выраженными коллатералами частота стенокардии была выше, по сравнению с группой пациентов со слабо развитой коллатеральной сетью. Возможно, это связано с различиями в дизайне наших работ — в исследование Billinger M, et al. включались исключительно больные, перенесшие ЧКВ, период наблюдения был короче (в среднем 94 недели) и зна-

чимо различался в группах. В то же время, при анализе частоты сердечно-сосудистых событий Billinger M, et al. был сделан вывод о положительном влиянии ККК на прогноз больных со стабильной ИБС [14].

Согласно результатам нашего исследования, наличие ЧКВ в анамнезе ассоциируется с большей частотой ЧКВ в отдаленном периоде, но с меньшей кардиальной смертностью. Вероятно, это связано с более выраженным прогрессированием атеросклероза коронарных артерий у данной категории больных. Samargo G, et al. выявили, что ЧКВ является фактором, ассоциированным с прогрессированием ИБС (исключая случаи рестенозов стентов) [15].

В данном исследовании наблюдалась связь известных факторов риска сердечно-сосудистых осложне-

ний, таких как возраст, мужской пол, ИМ в анамнезе с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертностью пациентов с хронической ИБС, что косвенно указывает на валидность нашей выборки и созданных на ее основе моделей.

### Заключение

По данным 5-летнего наблюдения, развитый ККК связан с меньшей смертностью от кардиальных и от всех причин и частотой возобновления/усугубления ФК стенокардии напряжения у больных хронической ИБС, в том числе, перенесших реваскуляризацию, независимо от тяжести заболевания, поражения коронарного русла и других факторов, ассоциированных со смертностью.

### Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. URL: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/ru](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru) (дата обращения 15.02.2018).
2. Faber JE, Chilian WM, Deindl E, et al. A brief etymology of the collateral circulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34, 9: 1854-9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303929.
3. Kozlova EV, Starostin IV, Balatsky AV, et al. The Influence of the Coronary Collateral Circulation on Mortality in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease. *Doctor.Ru.* 2017, 10 (139): 8-14. (In Russ.) Козлова Е. В., Старостин И. В., Балацкий А. В. и др. Изучение влияния коронарного коллатерального кровотока на смертность у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру.* 2017, 10 (139): 8-14.
4. Kozlova EV, Starostin IV, Bulkina OS, et al. Clinical Significance of Collateral Coronary Blood Flow in Patients with Ischemic Heart Disease. *Doctor.Ru.* 2016; 11 (128): 17-22. (In Russ.) Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С. и др. Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор. Ру.* 2016; 11 (128): 17-22.
5. Yoon SJ, Ko YG, Kim JS, et al. Impact of coronary artery collaterals on infarct size assessed by serial cardiac magnetic resonance imaging after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2009, 20: 440-5. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328330c930.
6. Starostin IV, Talitskiy KA, Bulkina OS, et al. Coronary collateral circulation and myocardial contractility in patients with chronic coronary artery disease. *Kardiologicheskiy vestnik* 2015, 10 (1): 31-6. (In Russ.) Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С. и др. Коллатеральный кровоток и функциональное состояние миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Кадил. вестн.* 2015, 10 (1): 31-6.
7. Elias. et al. Impact of Collateral Circulation on Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention With a Concomitant Chronic Total Occlusion. *JACC: Cardiovascular Intervention* 2017; 10 (9): 906-14 DOI: 10.1016/j.jcin.2017.01.026.
8. Meier P, Gloekler S, Zbinden R, et al. Beneficial Effect of Recruitable Collaterals A 10-Year Follow-Up Study in Patients With Stable Coronary Artery Disease Undergoing Quantitative Collateral Measurements. *Circulation.* 2007; 116 (9): 975-83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703959.
9. Akin S, Yetgin T, Brugts J, et al. Effect of collaterals on deaths and re-infarctions in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Neth. Heart J.* 2013, 21 (3): 146-51. DOI: 10.1007/s12471-012-0361-z.
10. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. *Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol.* 2001; 38 (7): 1872-8.
11. Seiler C, Stoller M, Pitt B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur. Heart J.* 2013, 34 (34): 2674-82. DOI: 10.1093/eurheartj/eh1195.
12. Perera D, Kanaganayagam GS, Saha M, et al. Coronary Collaterals Remain Recrutable After Percutaneous Intervention. *Circulation* 2007; 115: 2015-21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665257.
13. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985, 5 (3): 587-92.
14. Billinger M, Kloos P, Eberli FR, et al. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 40 (9): 1545-50.
15. Camargo GC, Rothstein T, Derenne ME, et al. Factors Associated With Coronary Artery Disease Progression Assessed By Serial Coronary Computed Tomography Angiography. *Arq Bras Cardiol.* 2017, 108 (5): 396-404. DOI: 10.5935/abc.20170049.

## ПЯТИЛЕТНИЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ДРУГИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИНГУШСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Угурчиева П. О.<sup>1</sup>, Дидигова Р. Т.<sup>1</sup>, Угурчиева З. О.<sup>1</sup>, Мамедов М. Н.<sup>2</sup>

**Цель.** Анализ развития первичных конечных точек в когорте мужчин и женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с другими соматическими заболеваниями на протяжении через 5 лет.

**Материал и методы.** В исследование были включены 320 больных (143 мужчин и 177 женщин в возрастном диапазоне 46-72 лет) ИБС, стенокардией напряжения ФК I-III, прошедшие обследование в 2012г в трех медицинских центрах Республики Ингушетия. В 2017г пациенты были приглашены на повторное обследование и/или были обзвонены. За первичные композитные конечные точки рассматривали следующие показатели: операция реваскуляризации (АКШ), ангиопластика коронарных, сонных, периферических артерий, верифицированный острый инфаркт миокарда, ишемический мозговой инсульт, сахарный диабет (СД) и его осложнения, летальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерть от других причин.

**Результаты.** Число больных ИБС с коморбидностью другими соматическими заболеваниями составило 196, тогда как ИБС без коморбидности оказался у 124 пациентов. За период наблюдения острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) развивалось у 17 (5 муж., 11 жен.) пациентов, инфаркт миокарда у 37 (20 муж., 17 жен.) пациентов, СД у 38 пациентов (15 муж., 23 жен.), летальный исход ССЗ у 11 (8 муж., 3 жен., из них 5 — острый коронарный синдром (ОКС), 4 — ОНМК, 3 — хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) и смерть от других причин у 8 (3 муж., 5 жен.). Нами было проанализировано развитие конечных композитных точек у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности других соматических заболеваний. Так, ОНМК зарегистрирована у 13 пациентов с коморбидностью против 3 случаев в группе лиц с ИБС без других заболеваний. Инфаркт миокарда у 33 пациентов с ИБС и сочетанием трех соматических заболеваний, против 4 случаев у лиц без коморбидности. СД был выявлен у 32 пациентов в первой группе, а во второй группе 6 случаев. Летальный исход от ССЗ у 10 пациентов у коморбидных пациентов против 1 случая по сравнению с группой без коморбидности. Смерть от всех причин в первой группе зафиксирован в 5 случаев против 3 случаев во второй группе.

**Заключение.** Таким образом, сочетание ИБС с двумя и более соматическими заболеваниями в 5-летний период наблюдение увеличивает риск развития как осложнений, так и смертности, обусловленные ССЗ.

**Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 17–22**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-17-22>

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, коморбидность, проспективное исследование, первичные конечные точки

<sup>1</sup>Ингушский государственный университет, Магас; <sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Угурчиева П.О. — ассистент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Дидигова Р.Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, Угурчиева З.О. — ассистент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Мамедов М.Н.\* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
mmamedov@mail.ru

АД — артериальное давление, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — функциональный класс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 20.02.2018

Рецензия получена 26.02.2018

Принята к публикации 28.02.2018

## FIVE YEAR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND COMORBIDITIES: DATA FROM MULTICENTER STUDY IN INGUSHETIA REPUBLIC

Ugurchieva P. O.<sup>1</sup>, Didigova R. T.<sup>1</sup>, Ugurchieva Z. O.<sup>1</sup>, Mamedov M. N.<sup>2</sup>

**Aim.** Analysis of the primary endpoints occurrence in male and female cohort of coronary heart disease (CHD) patients comorbid with other somatic pathology, during 5 years.

**Material and methods.** To the study, 320 patients included (143 males, 177 females, age 46-72 y.o.) with CHD stable angina I-III functional class, and underwent investigations in the year 2012 in three medical centers in the Republic of Ingushetia. In 2017 patients were invited for second investigation or were contacted by phone. As the primary endpoints the following accounted: revascularization surgery (CBG), endovascular surgery in coronary, carotid, peripheral arteries, diagnosed myocardial infarction, ischemic stroke, diabetes and its complications, fatal outcome from cardiovascular diseases (CVD) and death from other causes.

**Results.** The number of CHD patients with comorbidities was 196, and with no comorbidities — 124. During the follow-up, stroke developed in 17 (5 males, 11 females) patients, myocardial infarction in 37 (20 males, 17 females), diabetes in 38 (15 males, 23 females), fatal CVD outcome in 11 (8 males, 3 females; of those in 5 — acute coronary syndrome, 4 — stroke, 3 — chronic heart failure),

and death from other causes in 8 (5 males, 3 females). We also analyzed the development of composite endpoints in CHD patients depending on the presence and absence of comorbidities. Stroke was registered in 13 comorbid patients vs 3 in CHD with no other diseases. Myocardial infarction found in 33 patients with CHD and three comorbidities vs 4 cases in CHD with no comorbidities. Diabetes was found in 32 vs 6 patients, respectively; CVD death in 10 vs 1, resp.; all-cause death in 5 vs 3, resp.

**Conclusion.** Comorbid CHD with 2 and more somatic diseases, during the 5-year period of follow-up, does increase the risk of complications and death from CVD.

**Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 17–22**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-17-22>

**Key words:** angina pectoris, comorbidity, prospective study, primary endpoints.

<sup>1</sup>Ingush State University, Magas; <sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются основной причиной потери трудоспособности и развития летального исхода у лиц трудоспособного и старшего возраста [1]. Согласно последним данным Европейского общества кардиологов, в структуре смертности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) среди женщин составили 48%, а среди мужчин — 40% [2]. Прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) при “естественном” течении” хорошо изучен в 50-80 годы прошлого века, когда лечение было симптоматическим. Несмотря на постепенное снижение уровня смертности от ССЗ в РФ, на долю ИБС приходится 25% всех случаев [3]. Возможности дальнейшего снижения смертности при стабильной ИБС связаны с повышением эффективности лекарственной терапии за счет более широкого использования препаратов с доказанным влиянием на прогноз и в преимущественном проведении реваскуляризации у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Ранее было установлено, что прогноз пациентов стабильной ИБС в основном определяется тяжестью коронарного атеросклероза, степенью нарушения сократительной функции миокарда, а также наличием таких факторов, как нестабильность течения, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), тяжесть ишемии, отягощенность соматическими заболеваниями [4]. Последний фактор приобретает все большую актуальность.

Коморбидность характерна для большинства ХНИЗ и в значительной степени определяет течение основного заболевания, а также качество жизни пациентов [5].

В литературе опубликованы данные национальных регистров, которые свидетельствуют о влиянии сочетания соматических заболеваний на прогноз пациентов с ХНИЗ [3, 6]. С учетом высокой распространенности ИБС и его осложнений актуальным является изучение роли коморбидности соматических заболеваний в развитии ее осложнений.

Целью исследования является анализ развития первичных конечных точек в когорте мужчин и женщин с ИБС в сочетании с другими соматическими заболеваниями на протяжении 5 лет.

### Материал и методы

В проспективное исследование будет включено 320 мужчин и женщин в возрасте от 40 до 69 лет, ранее обследованных, с диагнозом “стенокардия напряжения”.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте 45-74 лет; стенокардия напряжения ФК I-III ст.; в сочетании или без ИМ в анамнезе; наличие сахарного диабета (СД), заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Критерии исключения:** возраст до 45 лет и старше 74; нарушения ритма сердца высоких градаций по Lowry; пороки сердца и сосудов; миокардиты, миокардиодистрофии; почечная, печеночная недостаточность; заболевания крови; дыхательная недостаточность; онкологические заболевания (3-4 ст.); эндогенные психические заболевания.

**Стандартный опрос.** Для данного исследования использовалась анкета, разработанная экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предназначенная для проведения клинических и эпидемиологических исследований.

Информация и сведения о респонденте не разглашаются и являются конфиденциальными. Доступ к этим документам имеют непосредственный исследователь, локальные руководители, координаторы и руководитель проекта.

Анкета состоит из перечисленных частей: паспортные данные; антропометрические данные; статус курения; употребление алкоголя; сведения о наследственной отягощенности по ССЗ и СД; физическая активность; питание; психологический статус, включая оценку уровня тревоги, депрессии и хронического стресса; анамнез по состоянию основных систем и органов, перенесенным заболеваниям и операциям, наличию хронических заболеваний, климактерический статус для женщин; вопросник Роуза; таблица для биохимических анализов; форма для описания электрокардиограммы (ЭКГ) в покое.

Анкета является главным документом — основным материалом для проведения статистической обработки.

**Инструментальные исследования.** Пациентам проводилось измерение антропометрических параметров (окружность талии, расчет индекса массы тела (ИМТ)).

Офисное измерение артериального давления (АД) проводилось стандартным сфигмоманометром на правой руке пациента в стандартном положении после 5-минутного отдыха.

Всем пациентам проводилась регистрация ЭКГ в покое в 12 отведениях. Описание ЭКГ проводилось по схеме, специально разработанной для этого исследования (адаптирована из стандартов Миннесотского кода, Rose G., Blackburn H., 1968).

**Лабораторные исследования.** Анализы определялись централизованно в одной лаборатории, прошедшей федеральную стандартизацию (Республиканская клиническая больница).

**Забор крови.** Кровь из локтевой вены брали утром натощак после 12 часового голодания с минимальной венозной окклюзией в вакутейнеры или пробирки. Кровь центрифугировали в течение 10-15 мин при 2500 об./мин и температуре 4<sup>0</sup> С. Объем крови, взятой натощак, составляет 20 мл. Сыворотку получали цен-

трифугированием в течение 20 мин при 2500 об./мин и температуре 4<sup>0</sup> С.

**Содержание общего холестерина (ХС)** (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов на автоанализаторе биохимическом автоматическом “Сапфир 400”, фотокolorиметрическим методом.

**Концентрацию глюкозы** (ммоль/л) в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе “Сапфир 400”. Для верификации СД проводилось повторное тестирование на следующий день, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией (или очевидными симптомами).

**Оценка эффективности коррекции основных факторов риска ИБС, стенокардии напряжения.** Адекватность коррекции артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии и СД 2 типа оценивалась как достижение целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.), уровня общего ХС (<4,5 ммоль/л) и глюкозы (<6,1 ммоль/л) натошак на фоне соответствующей специфической терапии.

Все параметры биохимических анализов вводились в специальную таблицу индивидуальной карты респондента.

ИБС диагностировали на основании данных анамнеза, физикального и инструментального обследования, включая стандартный опросник ВОЗ на выявление болей в грудной клетке при физическом напряжении и наличии перенесенного инфаркта миокарда, изменений на ЭКГ, характерных для стенокардии и перенесенного ИМ по Миннесотскому коду.

**Сопутствующие соматические заболевания** регистрировались на основании заключений специалистов, зафиксированных в историях болезней и амбулаторных картах.

Конечные точки. Суррогатные конечные точки:

1. Операция ревазуляризации (АКШ)
2. Ангиопластика коронарных, сонных, периферических артерий
3. Верифицированный острый ИМ
4. Ишемический мозговой инсульт
5. СД и его осложнения
6. Летальный исход от ССЗ
7. Смерть от всех причин

**Статистический анализ.** Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE. Редактирование и статистический анализ осуществлялись программой SAS (Statistical Analysis System). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ.

Для расчета статистической достоверности использовались стандартные критерии значимости:  $\chi^2$ , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа. В таблицах и рисунках полученные значения представлены как p (%) и  $M \pm m$ .

## Результаты и обсуждение

Настоящее исследование носит проспективный характер и посвящено изучению частоты сосудистых и летальных осложнений в когорте пациентов с ИБС в зависимости от наличия коморбидности других соматических заболеваний. Актуальность проблемы обусловлена негативным прогнозом ИБС, одним из причин которого является высокая частота коморбидности [7].

Ранее в ряде исследований было продемонстрировано, что у больных с атеросклеротическим поражением магистральных артерий одной локализации выявляется поражение других артерий. Согласно данным клинических исследований в когорте пациентов (n=351) с мозговым инсультом в возрасте старше 60 лет в 56% случаев выявляется ИБС. По данным отечественных авторов, у пациентов с мозговым инсультом в 91% случаев выявляется сочетание двух и более ССЗ и СД [4, 6]. При этом, наиболее часто встречается сочетание мозгового инсульта с АГ и стенокардией напряжения (74,2%). При инвазивном и инструментальном обследовании (коронарография и дуплексное сканирование сонных артерий) в 75% выявляется сочетанное поражение коронарных и сонных артерий различной степени выраженности [8].

Для оценки развития композитных конечных точек у больных ИБС за 5-летний период наблюдения (2012–2017гг) были рассмотрены 5 показателей (ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), развитие СД 2 типа, смерть, обусловленная ССЗ, связанные с атеросклерозом, и смерть от всех причин без учета ССЗ). За указанный период наблюдения у 11,5% зарегистрирован ИМ, у 5,3% ОНМК, в 3,45% случаев летальных исходов от ССЗ и смерть от других причин 2,5%.

Согласно поставленным задачам, пациенты с ИБС были распределены на две группы в зависимости от наличия и отсутствия дополнительных двух и более соматических заболеваний. В когорте больных ИБС с коморбидностью трех соматических заболеваний в 17% зарегистрирован ИМ, тогда как у больных ИБС без коморбидности этот показатель составляет 3,2%. По развитию ОНМК отмечается аналогичная тенденция. В группе пациентов коморбидности соматических заболеваний ОНМК зарегистрировано в 6,6% случаев, а у больных во второй группе в три раза меньше — 2,4%.

Наряду с этим мы изучали и гендерные особенности развития ИМ и ОНМК (табл. 1). У каждого пятого

Таблица 1

Инциденты развития ИМ и ОНМК у пациентов с ИБС в зависимости от наличия и отсутствия коморбидности

Пол	С наличием коморбидности, n=196 (88 муж. и 108 жен.)	Без коморбидности, n=124 (55 муж. и 69 жен.)
Инфаркт миокарда, n=37		
Мужчины	АГ Патология ЖКТ Ожирение	17 (19,3%)*
Женщины	АГ Патология ЖКТ Ожирение	3 (5,4%)
ОНМК, n=17		
Мужчины	АГ Патология ЖКТ Ожирение	5 (5,7%)
Женщины	АГ Патология ЖКТ СД 2 типа	8 (7,4%)
		3 (4,3%)

Примечание: \* —  $p < 0,001$ , достоверность различия по сравнению с группой без коморбидности.

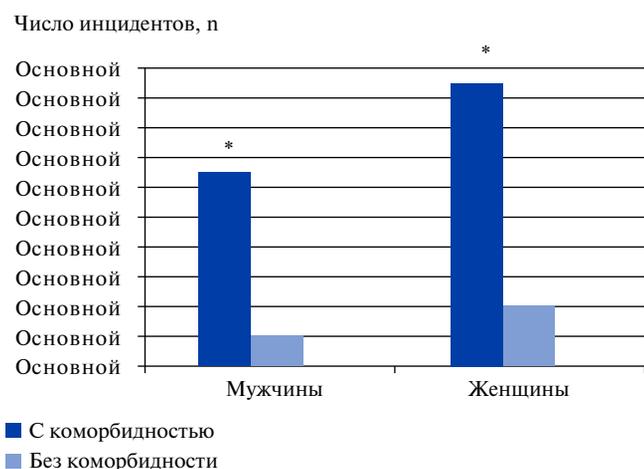


Рис. 1. Развитие СД 2 типа за 5-летний период наблюдения у больных ИБС в зависимости от наличия и отсутствия коморбидности (число инцидентов, n). Примечание: \* —  $p < 0,05$ , достоверность различия по сравнению с группой без коморбидности.

мужчины с ИБС (19,3%) в 5-летний период наблюдения зарегистрирован ИМ, что в 4 раза больше по сравнению с группой мужчин с ИБС без коморбидности (5,4%). Среди женщин с ИБС и коморбидностью ИМ диагностирован в 14,8% случаев, в сравнительной группе этот инцидент выявляется в 10 раз меньше, что составляет 1,4%. Необходимо отметить, что как среди мужчин, так и среди женщин имеется три основных вида соматических заболеваний: АГ, заболевания ЖКТ и ожирение.

Среди мужчин с ИБС в сочетании с тремя соматическими заболеваниями за 5-летний период наблюдения ОНМК зарегистрировано в 5,7% случаев, в аналогичной группе без коморбидности не выявлено ни одного случая ОНМК. Среди женщин с ИБС

и коморбидностью ОНМК выявлено в 7,4% случаев, что в 2 раза больше по сравнению с группой женщин с ИБС без дополнительных соматических заболеваний. Как и в случае с инфарктом миокарда, у больных с зарегистрированным ОНМК преобладает сочетание АГ, заболеваний ЖКТ и ожирение. У женщин дополнительно диагностирован СД 2 типа.

По результатам российского регистра РЕКВАЗА, у одного больного из 4 анализируемых диагнозов (АГ, ИБС, ХСН и фибрилляция предсердий) в среднем было зарегистрировано 2,6 [3]. При этом, также отмечено, что у 69% пациентов с ИБС и 58% пациентов без ИБС имели место такие факторы риска как АГ и СД.

В последние годы метаболические нарушения в целом и СД в частности рассматриваются как один из важных факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом [9]. На фоне оптимального контроля таких важных факторов риска, как гиперхолестеринемия и гипертония у лиц с ИБС, тем не менее, отмечается увеличение частоты СД 2 типа. Вместе с тем, ранние нарушения углеводного обмена, рассматриваемые как независимые факторы риска ИБС, практически не диагностируются в терапевтической практике. Как правило, пациенты к моменту обращения к эндокринологу имеют неосложненный или осложненный СД. Одними из тяжелых осложнений СД являются макрососудистые, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение сосудов, коронарных — в первую очередь. В ряде исследований показано, что проявления коронарного атеросклероза, такие как стенокардия, ИМ и застойная сердечная недостаточность — встречаются у больных СД 2 типа значительно чаще, чем у лиц с нормальным состоянием углеводного обмена. При этом, показано существование достаточно тесной взаимосвязи между

Таблица 2

## Летальные исходы за 5 летний период наблюдения в группах больных ИБС с наличием коморбидности и без нее

Пол	С наличием коморбидности, n=196 (88 муж. и 108 жен.)	Без коморбидности, n=124 (55 муж. и 69 жен.)
Летальный исход от ССЗ, n=11		
Мужчины	АГ ХОБЛ Ожирение	7 (7,9%)*
Женщины	АГ Заболевания ЖКТ	3 (2,8%)
Смерть от других причин, n=8		
Мужчины	АГ Заболевания почек	2 (2,3%)
Женщины	АГ Заболевания ЖКТ	3 (2,8)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различия по сравнению с группой без коморбидности.

течением и исходом ИМ и уровнем гипергликемии на стационарном этапе.

В настоящем исследовании также изучалось выявление СД 2 типа у мужчин и женщин с ИБС. В целом, за период наблюдения в когорте мужчин и женщин с ИБС и СД 2 типа зарегистрирован в 11,9% (среди мужчин в 15 случаев, среди женщин в 23 случаях). В группе мужчин с коморбидностью ИБС и трех соматических заболеваний СД 2 типа диагностирован в 14,8% случаев, тогда как в группе мужчин с ИБС без коморбидности СД 2 типа выявлен в 4 раза меньше — 3,6%. Среди женщин с ИБС и сочетанием трех заболеваний СД 2 типа обнаружен в 17,6% случаев, тогда как в группе ИБС без коморбидности частота составляет 5,8% случаев. В целом, среди женщин СД 2 типа несколько больше встречается (рис. 1). В обеих группах развитию СД 2 типа предшествовало наличие ожирения и АГ. Среди мужчин с коморбидностью наряду с этим выявляется нефропатия, тогда как среди женщин заболевания ЖКТ.

В рамках исследования были изучены летальные исходы больных ИБС за 5-летний период наблюдения. В целом, в наблюдаемой когорте смертельный исход зафиксирован в 6% случаев: среди мужчин — 7,7%, а среди женщин — 4,5% случаев. В целом, смертность от ССЗ оказалась больше 3,4%, чем от других причин (2,5%), что может объясняться исходным наличием атеросклеротического поражения сосудов и ИБС. Детальный анализ демонстрирует, что среди мужчин с ИБС и коморбидностью летальный исход, обусловленный ССЗ, зафиксирован в 7,9% случаев, что в 4 раза больше по сравнению с группой больных ИБС без коморбидности — 1,8% (табл. 2). Среди женщин с ИБС и коморбидностью смертность в 2,5 раза меньше по сравнению с мужчинами, что составило 2,8%, а в группе женщин без

коморбидности за 5-летний период смертельный исход, связанный с ССЗ, не зарегистрирован. Интересные данные получены по частоте смерти от других причин. В целом, ее частота между мужчинами и женщинами сопоставима, встречается менее чем в 3% случаев. Среди мужчин с ИБС и коморбидностью смерть от других причин составляет 2,3% случаев, а в группе без коморбидности аналогичный показатель составляет 1,8%. Среди женщин между группами с наличием и отсутствием соматических заболеваний частота смерти от других причин сопоставима, составляет 2,8% и 2,9%, соответственно.

Исследование проведено в когорте больных в Республике Ингушетия, которая является лидером по высокой продолжительностью жизни в Российской Федерации. Другими словами, это не среднестатистический регион, в котором традиционно имеется высокая заболеваемость и осложнения ССЗ. Однако в последнее время и в этом регионе отмечается увеличение факторов риска и заболеваемости [7]. Это позволяет отслеживать роль ряда классических и новых факторов в развитии социально-значимых заболеваний.

### Заключение

Коморбидность ХНИЗ является одной из важных проблем современного здравоохранения. Сочетание ИБС с двумя и более соматическими заболеваниями в 5-летний период наблюдения увеличивает риск развития как осложнений, так и смертности, обусловленных ССЗ. С целью профилактики сосудистых и других осложнений ИБС на этапе первичной обращаемости необходимо проводить расширенный диагностический поиск на предмет выявления других соматических заболеваний. Многофакторная профилактика и лечение могут улучшить прогноз больных с ИБС.

## Литература

1. Atlas Writing Group Adam Timmis Nick Townsend Chris Gale Rick Grobbee Nikos Maniadakis Marcus Flather Elizabeth Wilkins Lucy Wright Rimke Vos et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Journal*, ehx628. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx628.
2. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO) data. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/en/) (17 April 2017).
3. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Register of cardiovascular diseases (REKVAZA): diagnostics, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in conditions of real out-patient polyclinic practice. *Cardiovascular therapy and prevention* 2014; 13 (6): 44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (6): 44-50. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
4. Rummyantseva SA, Oganov RG, Silina EV Modern concepts of treatment of patients with vascular comorbidity. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012; 11 (6): 50-5. (In Russ.) Румянцова С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (6): 50-5.
5. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U.S. Department of Health and Human Services. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (17): 1851-56.
6. Tolpygina SN, Martsevich SYu. The effect of concomitant diseases on the long-term prognosis of patients with chronic coronary artery disease according to the data of the CHD FORECAST registry. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015; 11 (6): 571-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ИБС по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (6): 571-76.
7. Mamedov MN, Didigova RT, Ugurchieva ZO, Inarokova AM. Priorities of secondary prevention of coronary heart disease in a depressed region: preliminary results of the North Caucasian project. *Cardiology* 2011; 12: 4-10. (In Russ.) Мамедов М.Н., Дидигова Р.Т., Угурчиева З.О., Инарокова А.М. Приоритеты вторичной профилактики ишемической болезни сердца в условиях депрессивного региона: предварительные результаты Северо-Кавказского проекта. *Кардиология*. 2011; 12: 4-10.
8. Badeynikova KK, Mazaev AP, Toguzova ZA, et al. Identification of early markers of atherosclerosis in men with different levels of risk of developing cardiovascular complications. *Cardiology* 2014; 6: 35-9. (In Russ.) Бадейникова К.К., Мазаев А.П., Тогузова З.А., и др. Определение ранних маркеров атеросклероза у мужчин с различным уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиология*. 2014; 6: 35-9.
9. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EA, Boytsov SA. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis s. *Russian Cardiology Journal*. 2017; 6: 132-8. (In Russ.) Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 6: 132-8. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.

## 12-МЕСЯЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ВКЛЮЧЁННЫХ В РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР РЕКОРД-3

Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3

**Цель.** В настоящей статье представлен анализ данных российского независимого регистра острого коронарного синдрома (ОКС) РЕКОРД-3, целью которого было оценить частоту неблагоприятных исходов за 12 мес. после ОКС, а также лечение в отдалённый период после ОКС.

**Материал и методы.** В анализ было включено 966 пациентов (43% от всех выписанных). По большинству анамнестических, клинических показателей, а также по особенностям лечения, группы пациентов, у которых удалось и не удалось отследить исходы за 12 мес., значимо не отличались.

**Результаты.** Частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара за 12 мес. после ОКС, составила 8,4% (4,8% при ОКС с подъёмами ST (ОКСнST) и 10,5% при ОКС без подъёмов ST (ОКСбнST);  $p=0,0012$ ), сумма событий смерть+инфаркт миокарда (ИМ)+инсульт составила 12,8% (8,4% при ОКСнST и 15,4% при ОКСбнST;  $p=0,0012$ ). Смертность за 12 мес. от начала ОКС составила 15,8% (18,3% при ОКСнST и 14,2% при ОКСбнST;  $p=0,077$ ), сумма событий смерть+ИМ+инсульт за 12 мес. от начала ОКС составила 19,9% (21,4% при ОКСнST и 18,9% при ОКСбнST;  $p=0,32$ ). Доля пациентов, которые через 12 мес. продолжали принимать назначенные им при выписке из стационара аспирин, клопидогрел, тикагрелор, ингибитор АПФ/блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА), бета-блокатор и статин составляла 83,4%, 47,8%, 28,1%, 66,8%, 77,3% и 68,7%, соответственно. Была оценена связь "полноты лечения" через 6 мес. от начала ОКС с частотой смертельных исходов через 12 мес. У пациентов, которые через 6 мес. после ОКС принимали  $\geq 2$  групп медикаментозного лечения (двойная антитромбоцитарная терапия, бета-блокатор, ингибитор АПФ/БРА, статин) частота смертельных исходов через 12 мес. была достоверно меньше по сравнению с теми, кто принимал  $\leq 1$  групп (1,4% vs. 4,9%;  $p=0,01$ ). Путём выполнения многофакторного регрессионного анализа были выявлены независимые предикторы смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара за 12 мес. от начала ОКС. Ими стали выполнение коронароангиографии в стационаре (отношение шансов (ОШ) 0,11; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,02-0,56;  $p=0,008$ ), возраст  $\geq 75$  лет (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,57-19,30;  $p=0,008$ ), элевации сегмента ST  $\geq 1$  мм на исходной ЭКГ (ОШ 3,43; 95% ДИ 1,02-11,48;  $p=0,046$ ).

**Заключение.** Анализ данных российского регистра ОКС РЕКОРД-3 показал, что частота случаев смерти, развившихся за 12 мес. от ОКС после выписки из стационара, составила 8,4%, а частота смертельных исходов от начала ОКС за 12 мес. — 15,8%. Наилучшая приверженность к лечению за 12 мес. выявлена для аспирина (83,4%), наихудшая — для тикагрелора (28,1%). Независимыми предикторами развития смертельных исходов за 12 мес. после выписки из стационара стали возраст  $\geq 75$  лет, невыполнение коронароангиографии в стационаре и элевации сегмента ST  $\geq 1$  мм на исходной ЭКГ.

**Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 23–30**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30>

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, регистр, РЕКОРД-3, отдалённые исходы, смертность, приверженность к лечению.

Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия.

Эрлих А. Д. — д.м.н., заведующий отделением кардиореанимации.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
alexeyerlikh@gmail.com

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КАГ — коронароангиография, ОКСбнST — острый коронарный синдром с подъёмом ST, ОКСнST — острый коронарный синдром без подъёмов ST, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину, ИМнST — инфаркт миокарда с подъёмом ST.

Рукопись получена 08.01.2018

Рецензия получена 12.01.2018

Принята к публикации 19.01.2018

## TWELVE MONTHS OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, BY THE NATIONAL REGISTRY RECORD-3

Erlikh A. D. on behalf of the RECORD-3 registry workteam

**Aim.** In the article, the analysis of the Russian independent registry presented on acute coronary syndrome (ACS) — RECORD-3, aimed for evaluation of adverse outcomes rate by 12 months after ACS, as the long term management of ACS patients.

**Material and methods.** To analysis, 966 patients included (43% of all discharged). By most anamnesitcal and clinical data, as by management specifics, patients groups that were and those that were not assessed for 12 month outcomes, did not differ significantly.

**Results.** The rate of fatal outcomes developed post discharge during 12 months after ACS, was 8,4% (4,8% in ACS with ST elevation (STEACS) and 10,5% in ACS non-ST elevation (NSTEACS);  $p=0,0012$ ), summated events death+myocardial infarction (MI) + stroke was 12,8% (8,4% in STEACS and 15,4% in NSTEACS;  $p=0,0012$ ). Mortality in 12 months from the onset of ACS was 15,8% (18,3% in STEACS and 14,2% in NSTEACS;  $p=0,077$ ), summated events death+MI+stroke in 12 months from the onset of ACS was 19,9% (21,4% in STEACS and 18,9% in NSTEACS;  $p=0,32$ ). The proportion of patients that continued to follow the prescribed at discharge aspirin, clopidogrel, ticagrelor, ACE inhibitor/angiotensine receptor blocker (ARB), beta-blocker and statin was, respectively, 83,4%, 47,8%, 28,1%, 66,8%, 77,3% and 68,7%. The relation was evaluated, of the "completeness of treatment" in 6 months post ACS with the rate of fatal outcomes in 12 months. In patients, who in 6 months post ACS continued to take  $\geq 2$  groups of medications (double antiplatelet therapy, beta-blocker, ACE inhibitor/ARB, statin) the rate of fatal

outcomes during 12 months was significantly higher comparing to those who were taking  $\leq 1$  group (1,4% vs. 4,9%;  $p=0,01$ ). Multifactorial regression showed the independent predictors of fatal outcomes post discharge in 12 months. These were coronary arteriography in-patient (odds ratio (OR) 0,11; 95% confidence interval (95% CI) 0,02-0,56;  $p=0,008$ ), age  $\geq 75$  y.o. (OR 5,48; 95% CI 1,57-19,30;  $p=0,008$ ), ST elevation on baseline ECG  $\geq 1$  mm (OR 3,43; 95% CI 1,02-11,48;  $p=0,046$ ).

**Conclusion.** The analysis of data of the Russian registry RECORD-3 showed that the prevalence of fatal outcomes developed in 12 months after ACS, post discharge from hospital, was 8,4%, and the prevalence of fatal outcomes from the ACS onset — 15,8%. Best adherence to treatment in 12 months was found for aspirin (83,4%), worst — for ticagrelor (28,1%). Independent predictors of fatal outcomes in 12 months post discharge were age  $\geq 75$  y.o., not performed coronary arteriography in-patient, and ST elevation on baseline ECG  $\geq 1$  mm.

**Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 23–30**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30>

**Key words:** acute coronary syndrome, registry, RECORD-3, long term outcomes, mortality, treatment adherence.

Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

Оценка исходов госпитального периода у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) имеет очень важное значение для определения аспектов, касающихся качества лечения, функционирования системы оказания помощи и приверженности медиков к следованию клиническим руководствам. Однако краткосрочность госпитального периода лечения, который зачастую уже может исчисляться не в сутках, а в часах, делает оценку исходов за время пребывания в стационаре всё менее актуальной. Тем более, что отдалённый прогноз у пациентов, возможно, в равной степени зависит как от качества и особенностей госпитального лечения, так и от того, как протекало лечение в отдалённом периоде.

Надо отметить, что в настоящее время органы системы здравоохранения в России не анализируют отдельно те статистические данные, которые касаются отдалённого периода жизни пациентов, перенёвших ОКС. В то же время, несмотря на снижение показателей “смертности от инфаркта миокарда” (куда входит в основном госпитальная смертность), в России остаётся значительно высокой “смертность от сердечно-сосудистых заболеваний” (которую во многом составляют пациенты, ранее перенёвшие ОКС или инфаркт миокарда) [1]. Это дополнительно определяет важность оценки лечения и исходов в отдалённый период после ОКС.

Тем более эти данные важны потому, что во многих рандомизированных клинических исследованиях, где изучались те или иные препараты, ключевыми “конечными точками” были именно отдалённые, чаще 12-месячные события. Поэтому так важны данные проспективных регистров, касающиеся изучения пролонгированных исходов после ОКС.

Цель настоящего анализа состояла в том, чтобы по результатам российского регистра РЕКОРД-3 оценить частоту неблагоприятных исходов, развившихся за 12 мес. после ОКС и их связь с особенностями раннего периода заболевания или последующего лечения.

### Материал и методы

Особенности организации регистра РЕКОРД-3, а также критерии включения и невключения были изложены в предыдущих публикациях [2].

Регистр ОКС РЕКОРД-3 был независимым наблюдательным исследованием, организованным по инициативе Лаборатории клинической кардиологии ФНКЦ Физико-химической медицины ФМБА, объединившей на добровольной основе всех участников регистра.

В марте-апреле 2015г в каждом участвующем центре на протяжении 1 мес. в регистр включались все последовательно госпитализированные пациенты с подозрением на ОКС.

Данные, полученные из 47 стационаров (37 городов из 21 региона России), из которых 34%

были районными, 30% городскими, а 26% больницами областного, краевого или республиканского подчинения. Возможность выполнить коронарографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) имели 26 (55%) центров (“инвазивные” центры).

Через 12 мес. после начала ОКС путём проведения телефонных опросов собирались данные о неблагоприятных исходах, развившихся после выписки из стационара (смерть с возможным указанием её причины, новый инфаркт миокарда, новый мозговой инсульт, новое значимое по мнению исследователей кровотечение).

“Отрезными точками” для высокого риска по шкале GRACE в отношении смерти через 6 мес. было значение 128 баллов, в отношении смерти в стационаре — 140 баллов для острого коронарного синдрома без подъёмов ST (ОКСбпST) и 155 баллов острого коронарного синдрома с подъёмом ST (ОКСпST) (критерии взяты с сайта [http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace\\_risk\\_table.aspx](http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace_risk_table.aspx)).

Понятие “срочное коронарное вмешательство” после выписки было определено, как коронарное вмешательство, выполненное не в плановом порядке.

Наличие анемии при поступлении определялось по критериям ВОЗ, то есть, по уровню исходного гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин.

“Отрезные точки” для уровня глюкозы (>8,0 ммоль/л) и креатинина (>110 мкмоль/л) были получены в анализе ROC-кривой для изучаемой группы как показатели с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistic 22. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполнялся однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включались в анализ в дискретном виде. В многофакторный анализ изучаемый показатель попадал в том случае, если в однофакторном анализе значение  $p$  для него было меньше 0,1.

Таблица 1

**Сравнение основных демографических, анамнестических и клинических данных у отслеженных и не отслеженных через 6 месяцев пациентов**

	Все пациенты (n=2248)	Наблюдение проведено (n=966)	Наблюдения не было (n=1282)	P
<b>Демографические данные</b>				
Женщины; n (%)	861 (38,4)	378 (39,1)	483 (37,8)	0,56
Средний возраст, годы±ст.откл.	64,1±11,9	64,6±11,9	63,8±11,8	0,24
Возраст ≥75 лет; n (%)	514 (22,9)	228 (23,6)	286 (22,3)	0,50
<b>Перенесённые заболевания/состояния; n (%)</b>				
Инфаркт миокарда	741 (33,0)	313 (32,4)	428 (33,4)	0,66
ХСН	1078 (48,0)	497 (51,4)	581 (45,3)	0,0045
Инсульт/ТИА	147 (6,5)	74 (7,7)	73 (5,7)	0,075
ЧКВ/КШ	257 (11,4)	101 (10,5)	156 (12,2)	0,23
Фибрилляция предсердий	227 (12,3)	127 (13,1)	150 (11,7)	0,33
Известная гиперлипидемия	596 (26,5)	248 (25,7)	348 (27,1)	0,46
Курение	630 (28,0)	279 (28,9)	351 (27,4)	0,46
Сахарный диабет	411 (18,3)	178 (18,4)	233 (18,2)	0,92
<b>Данные на момент поступления в стационар</b>				
В "инвазивный" стационар	1637 (72,8)	725 (75,1)	912 (71,1)	0,044
ОКС с подъёмом ST	783 (34,8)	357 (37,0)	426 (33,2)	0,07
Высокий риск смерти в стационаре по шкале GRACE	591 (26,3)	260 (26,9)	331 (25,8)	0,59
Класс Killip III и IV	106 (5,4)	46 (4,9)	60 (5,8)	0,48
Повышенный уровень тропонина	870 (51,5)	371 (48,6)	499 (53,9)	0,033

**Сокращения:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 2

**Сравнение лечения у отслеженных и не отслеженных через 6 месяцев пациентов**

	Все пациенты (n=2248)	Наблюдение проведено (n=966)	Наблюдения не было (n=1282)	P
<b>Инвазивное/реперфузионное лечение</b>				
Первичное ЧКВ при ОКСпST	316 (40,4)	158 (44,3)	158 (37,1)	0,049
Тромболизис при ОКСпST	260 (33,2)	111 (31,1)	149 (35,0)	0,28
КАГ при ОКСбпST	709 (48,4)	257 (42,2)	452 (52,8)	<0,001
ЧКВ в первые 72 ч при ОКСбпST	273 (18,6)	83 (13,6)	190 (22,2)	<0,001
<b>При выписке из стационара</b>				
ДАТ	1800 (82,6)	759 (78,6)	1041 (85,7)	<0,001
Ингибитор АПФ/БРА	1860 (85,2)	837 (86,6)	1023 (84,1)	0,15
Бета-адреноблокатор	1872 (85,8)	840 (86,9)	1032 (84,8)	0,17
Статин	1895 (84,3)	816 (84,5)	1079 (84,2)	0,89

**Сокращения:** ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КАГ — коронароангиография, ОКСбпST — острый коронарный синдром с подъёмом ST, ОКСпST — острый коронарный синдром без подъёмов ST, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину.

### Результаты

В регистр РЕКОРД-3 было включено 2370 пациентов (женщины 39%, средний возраст 64,6±12,0 года, минимум — 25 лет, максимум — 94 года, ОКСпST — 37%).

Выписались из стационара или переведены в другой стационар 2248 пациентов (94,9%). Контакт с пациентами через 12 мес. после начала ОКС проводили врачи в 25 стационарах-участниках регистра. Из 1498 пациентов, выписанных из этих стациона-

ров, 12-месячный контакт был осуществлён с 966 пациентами (64,5% от тех, с кем пытались связаться и 43,0% от всех выписанных).

Сравнение групп пациентов, у которых проводилось наблюдение через 12 мес., с теми, у которых наблюдение не проводилось, по основным демографическим, анамнестическим и клиническим данным представлено в таблице 1, а сравнение по лечению в стационаре — в таблице 2.

Таблица 3

Частота неблагоприятных событий, развившихся после выписки из стационара за 12 месяцев и коронарных вмешательств за это время в зависимости от окончательного диагноза и типа ОКС

	ОКСпСТ (n=357)	ОКСбпСТ (n=609)	ОР	95% ДИ	P
Смерть	17 (4,8)	64 (10,5)	0,453	0,270-0,761	0,0012
Смерть+ИМ	29 (8,1)	84 (13,8)	0,588	0,394-0,878	0,0067
Смерть+ИМ+инсульт	30 (8,4)	94 (15,4)	0,544	0,369-0,804	0,0012
Смерть+ИМ+инсульт + срочное вмешательство	34 (9,5)	99 (16,3)	0,586	0,406-0,846	0,0027
	Диагноз "ИМ" (n=511)	Диагноз не "ИМ" (n=455)	ОР	95% ДИ	P
Смерть	47 (9,2)	34 (7,5)	1,224	0,802-1,868	0,33
Смерть+ИМ	71 (13,9)	42 (9,2)	1,505	1,050-2,158	0,023
Смерть+ИМ+инсульт	74 (14,5)	50 (11,0)	1,318	0,942-1,844	0,10
Смерть+ИМ+инсульт + срочное вмешательство	78 (15,3)	55 (12,1)	1,263	0,916-1,741	0,15

**Сокращения:** ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом ST, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъемов ST, ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда.

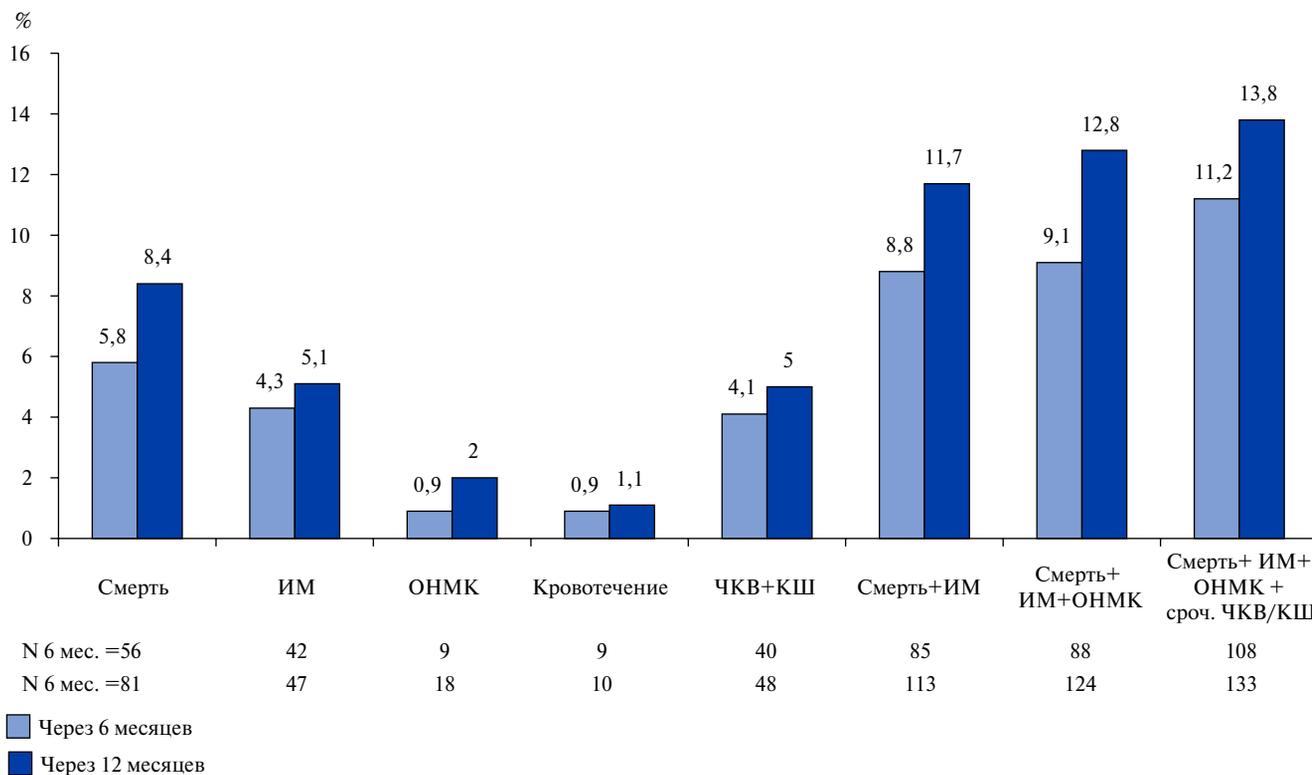


Рис. 1. Частота неблагоприятных событий, развившихся после выписки из стационара через 6 и 12 мес., и вмешательств, выполненных за это время.

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование.

Частота неблагоприятных событий и коронарных вмешательств после выписки из стационара через 12 мес. от начала ОКС представлена на рисунке 1 и в таблице 3.

За 12 мес. от начала ОКС умерло 166 пациентов (15,8%), из них среди пациентов с ОКСпСТ смертность составила 18,3%, а среди пациентов с ОКСбпСТ — 14,2% (Относительный риск (ОР) 1,29; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,98-1,70; p=0,077). Частота новых инфарктов миокарда за 12 мес.

от начала ОКС составила 6,2% (по 6,2% у пациентов с ОКСпСТ и ОКСбпСТ; p=0,99), а частота суммы событий смерть+ИМ+инсульт составила 19,9% (21,4% после ОКСпСТ и 18,9% после ОКСбпСТ; ОР 1,13; 95% ДИ 0,89-1,45; p=0,32).

Частота приёма медикаментов, назначенных при выписке из стационара, через 6 и через 12 мес. после ОКС, характеризующая приверженность к лечению, представлена на рисунке 2.

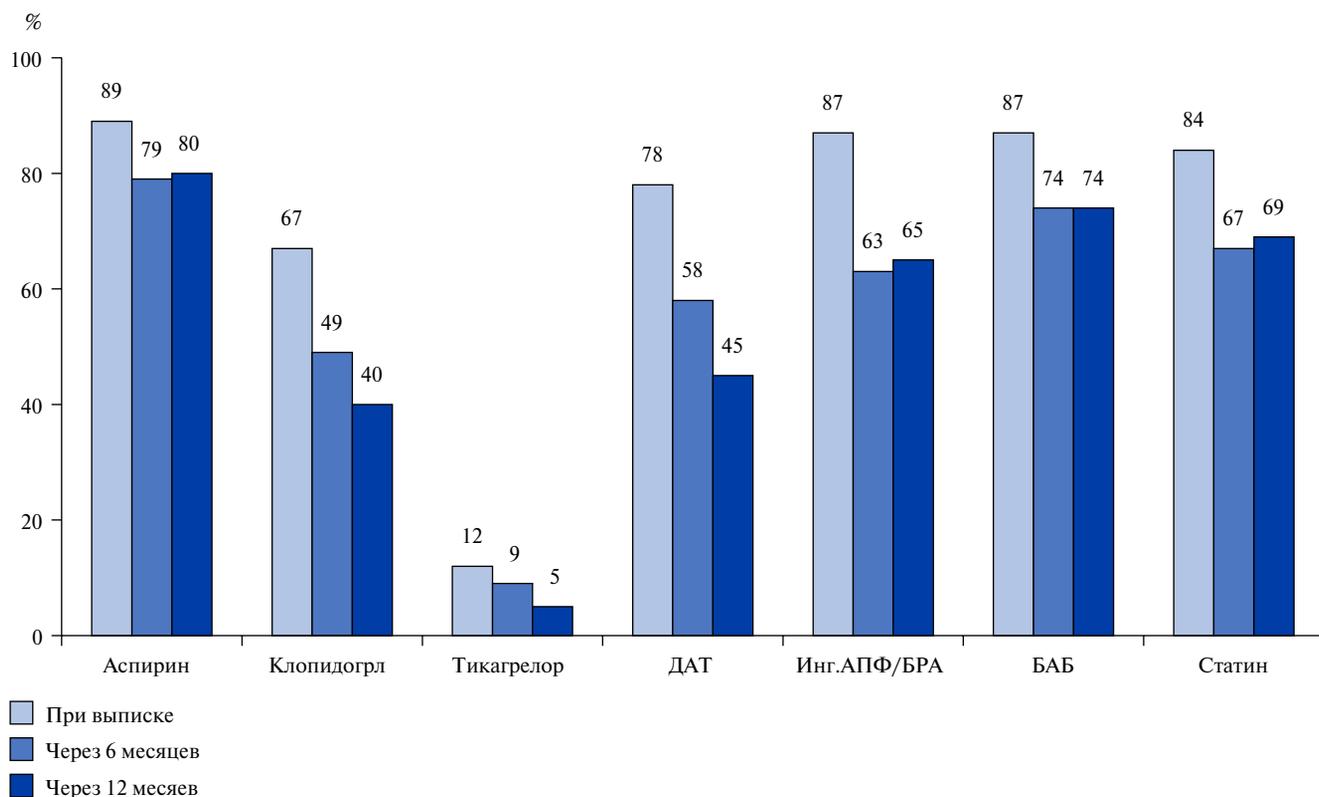


Рис. 2. Частота использования различных медикаментов через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

На рисунке 3 показана связь “полноты медикаментозного лечения” через 6 мес. от начала ОКС с частотой смертельных исходов через 12 мес. “Полнота” оценивалась по числу групп лечения, которые принимали пациенты через 6 мес. после ОКС (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), статины, двойная антитромбоцитарная терапия).

Среди 163 пациентов, которые через 6 мес. от ОКС принимали не более 1 группы лечения, через 12 мес. от ОКС умерло 8 человек (4,9%), а среди 659, принимавших препараты двух и более групп, через 12 мес. умерло 9 человек (1,4%) (ОР 3,59; 95% ДИ 1,41-9,17;  $p=0,01$ ).

Доля пациентов, которые через 12 мес. продолжали принимать назначенные им при выписке из стационара аспирин, клопидогрел, тикагрелор, ингибитор АПФ/БРА, бета-блокатор и статин, составляла 83,4%, 47,8%, 28,1%, 66,8%, 77,3% и 68,7%, соответственно.

Для определения факторов, связанных с развитием смертельных исходов развившихся после выписки из стационара за 12 мес. от начала ОКС, был проведен однофакторный регрессионный анализ, в который было включено около 100 анамнестических и клинических факторов, зарегистрированных за время лечения в стационаре и при выписке. Те 63 фактора, для которых была выявлена связь со смертельными исходами за 12 мес., были включены в мно-

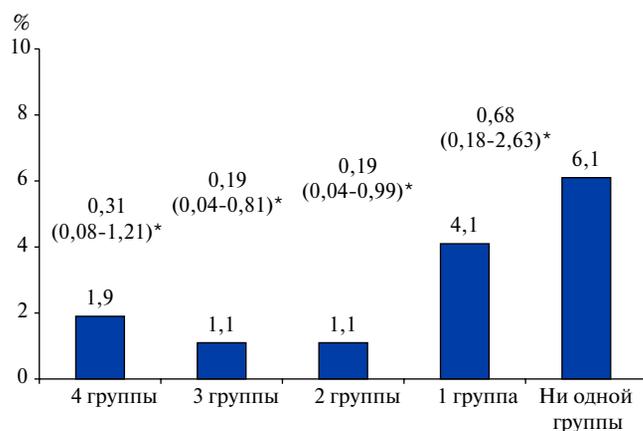


Рис. 3. Частота смертельных исходов через 12 месяцев от начала ОКС у пациентов, в зависимости от количества групп препаратов, принимаемых через 6 месяцев (ДАТ, бета-блокатор, статин, ингибитор АПФ/БРА).

Примечание: \* — показаны относительный риск и 95% доверительный интервал по сравнению с пациентами, не принимающими ни один препарат.

гофакторный регрессионный анализ. По результатам этого анализа были найдены независимые предикторы смертельных исходов, развившихся после выписки через 12 мес. от начала ОКС: выполнение КАГ в стационаре (отношение шансов (ОШ) 0,11; 95% ДИ 0,02-0,56;  $p=0,008$ ), возраст 75 лет и старше (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,57-19,30;  $p=0,008$ ), элевация сегмента ST  $\geq 1$  мм на исходной ЭКГ (ОШ 3,43; 95% ДИ 1,02-11,48;  $p=0,046$ ).

### Обсуждение

Оценка отдалённых исходов после ОКС является важнейшей частью системы функционирования системы оказания помощи в стране. Без знаний о том, что происходит с пациентами после выписки из стационара, не существует нормального понимания того, как проводится их лечение, и понимания того, как это лечение можно улучшить. При этом, данные о лечении и исходах в отдалённом периоде у пациентов после ОКС в России практически отсутствуют. Официальная статистика не позволяет получить эти данные.

В настоящем анализе были оценены особенности лечения в отдалённый период, 12-месячные исходы у пациентов с ОКС в российском регистре РЕКОРД-3, а также описаны предикторы неблагоприятных исходов через 12 мес. после ОКС.

Так как в ходе регистра контакт через 12 мес. от начала ОКС был проведён у относительно небольшой доли исходно включённых пациентов, то первая часть анализа была посвящена сравнению основных характеристик пациентов с известными отдалёнными исходами с общей когортой пациентов. Это было важно для того, чтобы оценить репрезентативность полученной выборки пациентов относительно исходной. Анализ показал, что по большинству анамнестических и клинических данных, а также по большинству лечебных подходов подгруппа пациентов, у которых было проведено 12-месячное наблюдение, не отличалась от подгруппы, в которой наблюдения не было.

Выполненный далее анализ частоты развития неблагоприятных событий показал, что частота смертельных исходов от любых причин за 12 мес. после ОКС составила 15,8%. Как и ожидалось, этот показатель значимо не различался между подгруппами пациентов с разными типами ОКС. При этом, кажется очевидным, что наличие ОКСпСТ обуславливает высокую вероятность ранней (в том числе и внутригоспитальной) смертности. Поэтому при анализе частоты смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара, этот показатель оказался достоверно (и более чем двукратно) выше у пациентов с ОКСбпСТ по сравнению с пациентами с ОКСпСТ (табл. 3). Надо отметить, что по частоте развития новых случаев ИМ группы с разными типами ОКС значимо не различались.

Обращает на себя внимание, что после выписки из стационара большая часть любых неблагоприятных событий (в том числе смерти) развивалась в первые 6 мес. после ОКС, и меньшая — в период от 6 до 12 мес.

Кажется, что интересным будет сравнение показателя 12-месячной смертности, развившейся после выписки из стационара, в регистре РЕКОРД-3 — 8,4% — с данными других исследований. Так, напри-

мер, в российском сегменте международного исследования EPICOR смертность за 12 мес. составила 2,8% (3,2% при ИМпСТ и 3,1 при ОКСбпСТ) [3]. Такое огромное различие, скорее всего, можно объяснить тем, что в EPICOR-Rus участвовали только отобранные специализированные центры. Косвенно на это может указывать также то, что в общей группе исследования смертность через 12 мес. после выписки из стационара оказалась выше, чем в российских центрах и составила 3,9% [4].

Есть данные двух регистров ОКС, проводившихся в ближневосточном регионе. В одном из них смертность через 1 год после выписки составила 9,4%, причем была значимо выше при ИМпСТ по сравнению с ОКСбпСТ (11,5% vs 7,7%) [5]. В другом [6] частота 12-месячной смертности после выписки составила 4,3% (и значимо не различалась между пациентами с ИМпСТ и ОКСбпСТ: 5,2% vs 3,9%;  $p=0,2$ ). В одном из регистров США, проводившемся в 2006-2008гг, частота 12-месячных смертельных исходов, развившихся у выписанных живыми, была 13,0% [7].

В целом, можно видеть, что 12-месячная смертность у пациентов в регистре РЕКОРД-3 оказалась довольно высокой. Это видно при сравнении с некоторыми другими когортами пациентов с ОКС и подтверждается также данными ВОЗ, согласно которым годовая смертность после ИМ в среднем составляет около 5% [8].

Отдельная важная часть представленного анализа касалась приверженности к лечению после выписки из стационара. Основная информация об этом представлена на рисунке 2, из которого можно видеть, что через 12 мес. после ОКС приверженность к ингибиторам P2Y12-рецепторов была наихудшей (45% от тех, кому они назначены при выписке), а к аспирину — наилучшей (80%). Около 70% пациентов продолжали принимать назначенные при выписке статины, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ. Очень важно, что даже в таком небольшом исследовании, как РЕКОРД-3, удалось показать связь хорошей приверженности к лечению с благоприятным течением заболевания. Так, у тех пациентов, которые через 6 мес. принимали как минимум 2 группы назначенных при выписке препаратов, смертность через 12 мес. была в 3,5 раза ниже, чем у тех, кто принимал только препараты одной группы или не принимал их совсем (надо обратить внимание, что двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) анализировалась, как одна группа). Полученные данные кажутся вполне очевидными и неоднократно подтверждены в предыдущих исследованиях [9]. В целом, приверженность к лечению в отдалённый период после ОКС можно признать довольно низкой.

Последняя часть настоящей работы была посвящена поиску предикторов развития смерти от любых причин после выписки из стационара через 12 мес.

от начала ОКС. В качестве независимых предикторов регрессионный анализ отобрал три фактора: возраст 75 лет и старше, выполнение КАГ в стационаре и наличие элеваций ST на исходной ЭКГ. Возраст как наиболее мощный предиктор любых неблагоприятных исходов и в нашем анализе оказался значимым. Причём, именно очень пожилой возраст, что в отношении отдалённого прогноза абсолютно закономерно. Также объясним факт выполнения КАГ как предиктора благоприятного течения заболевания. Надо обратить внимание, что этот показатель оказался даже мощнее более привычного и понятного — выполнения ЧКВ. Впрочем, это вовсе не так неожиданно. Так, например, именно выполнение КАГ у пациентов с ОКСбпST является одним из критериев качества лечения [10]. Кроме того, возможно, факт выполнения КАГ стал как бы отражением того, что отдалённый исход в регистре РЕКОРД-3 был значительно лучше у тех пациентов, которые лечились в “инвазивных” стационарах по сравнению с теми, кто лечился в “неинвазивных” (12-месячная смерть 6,3% vs. 14,5%;  $p < 0,0001$ ). Более неожиданным выглядит отбор в качестве независимого предиктора смерти через 12 мес. элевации ST на исходной ЭКГ (а под ними можно понимать наличие ОКСпST). Возможно, что такая связь ОКСпST с отдалённым неблагоприятным прогнозом стала следствием довольно низкой приверженности к лечению, о чём говорилось выше.

#### Ограничения исследования

1. Относительно низкая доля пациентов, у которых удалось отследить события через 12 мес. от начала ОКС. И хотя в анализе было показано, что группы пациентов, у которых были и не были отслежены отдалённые события, значимо не различались по большинству показателей, ценность полученных результатов могла бы быть выше, если бы удалось отследить данные о большем числе пациентов.

2. Данные после выписки из стационара собирались путём телефонных опросов. Такой способ получения информации имеет некоторые ограничения (например, в отношении получения данных об умерших пациентах, общения с пациентами со сниженной памятью и проч.). При этом, он используется в подавляющем большинстве наблюдательных исследований, и кажется, что в регистрах пока не имеет альтернативы.

3. Регистр РЕКОРД-3, хотя и проводился во многих городах и стационарах разного типа, не может считаться в полной мере отражающим данные об особенностях лечения и течения болезни в России в целом. При этом, косвенные сравнения данных РЕКОРД-3 с другими, в том числе, официальными данными о разных особенностях ОКС, в целом совпадают.

#### Заключение

В ходе анализа данных российского регистра ОКС РЕКОРД-3 о неблагоприятных событиях и особенностях лечения пациентов ( $n=966$ ) через 12 мес. от начала ОКС было показано, что:

1. Частота случаев смерти от любых причин, развившихся за 12 мес. от ОКС после выписки из стационара составила 8,4% (при ОКСпST 4,8%, при ОКСбпST 10,5%;  $p=0,0012$ ), частота суммы событий смерть+ИМ составила 11,7%, смерть+ИМ+инсульт — 12,8%, смерть+ИМ+инсульт+срочная реваскуляризация — 13,8%, а частота смертельных исходов от начала ОКС за 12 мес. составила 15,8% (при ОКСпST 18,3%, при ОКСбпST 14,2%;  $p=0,077$ );

2. Доля пациентов, которые через 12 мес. продолжали принимать назначенные им при выписке из стационара аспирин, клопидогрел, тикагрелор, ингибитор АПФ/БРА, бета-блокатор и статин составляла 83,4%, 47,8%, 28,1%, 66,8%, 77,3% и 68,7%, соответственно;

3. Приём через 6 мес. от начала ОКС как минимум двух групп медикаментов, назначенных при выписке (ДАТ, бета-блокатор, ингибитор АПФ/БРА, статин), связан с достоверно меньшей частотой смерти через 12 мес. (1,4% vs. 4,9%;  $p=0,01$ );

4. Независимыми предикторами развития смертельных исходов за 12 мес. после выписки из стационара стали возраст 75 лет и старше, невыполнение КАГ в стационаре и элевации сегмента ST на исходной ЭКГ.

#### Список участников регистра РЕКОРД-3

**Барнаул:** Рудакова Д., Сукманова Д., Бочарова А., Бубнова Е., Рогачёва К., Гатальский К., Максимова Е., Фролова Ф., Бессонова А., Нечаева Д., Павличенко О., Танана О., Харитоновна Я., Вялова И., Лисоченко А. **Владимир:** Панин А., Наумчик А., Фомин Ю., Саверова Ю. **Воронеж:** Шевченко И., Будяк В., Елистратова О., Исламов Р., Костюков О., Козьмин М., Сафонов А., Федотов О., Фетисов Е., Филиппских Д., Дмитренко С., Испирьян А., Бородинова И., Ермилова М., Подрезова М. **Динская:** Сергачёва И., Баркова А., Денисенко Е., Барков П. **Ейск:** Костюковец Р., Семенюта Е., Мурашко Е., Щеглова Т., Савенко Д. **Казань:** Галявич А., Мухаметгатова Д., Балеева Л. **Калининград:** Медведев А., Данилов В., Шарохина Т. **Канаевская:** Жукова А., Рокотянская Е., Белов А. **Кемерово:** Барбараш О., Кашталап В., Тавлуева Е., Печёрина Т., Фёдорова Н., Кочергина А., Чичкова Т., Андрозьянова А. **Краснодар:** Космачёва Е., Сокаева З., Макухин В., Круберг Л., Рафф С., Кижватова Н., Прасолова С., Бабаян В., Волощенко М., Гинтер Ю., Веселенко М., Мерзлякова С. **Крымск:** Матевосян А., Яготина Л., Тигай С., Яцунова А., Ефимкина Л. **Кушёвка:** Гиниятова М., Терновая С., Москаленко Л. **Лабинск:** Исаева Н., Щербина Е., Русов А. **Люберцы:** Гинз-

бург М., Мешкова Е. **Москва:** Гиляров М., Новикова Н., Чепкий Д., Нестеров А., Константинова Е., Ткаченко К., Козуб А., Семакина С., Тарасенко С., Зацаринная Е., Грачёва Е. **Нижний Новгород:** Починка И., Ботова С., Гвоздулина М. **Одинцово:** Харченко М., Шарафутдинова Д. **Омск:** Ситников Г., Корсаков М., Пивень С. **Оренбург:** Виноградова О., Захаров С., Дружинина Д. **Павловская:** Маркосян М., Захарченко М., Дронова А., Борисов И. **Пермь:** Сыромятников Л., Симончик А., Лапин О., Акулова М., Чижова А. **Починки:** Шептунов О., Гагаев А., Быстрова Н. **Псков:** Калашников С., Кудрявцева О., Шапошников А., Семёнова О., Романова Н. **Самара:** Дупляков Д., Скуратова М., Глинина Е., Ахматова Ю., Лоцманова Е., Габерман О., Данилова Е.,

Рубаненко О., Андреева С. **Санкт-Петербург:** Костенко В., Скородумова Е., Фёдоров А., Сиверина А. **Сочи:** Бочманова Ю., Зыков М., Смагин И., Селиванова Н., Мартиросян Е. **Сызрань:** Мирошник Е., Якунин А., Мендель Я., Анисимова А., Антонова М., Кузьмина Н. **Тальменка:** Наренкова С., Ковалёва О. **Выселки:** Святенко О, Солоп И. **Таруса:** Охотин А., Осипов М., Осипов В. **Тверь:** Алексеев Д., Разыграев Р., Шехаб Л., Яковлева М. **Тихорецк:** Свистунов М., Циганет Л., Гончаров В. **Тольятти:** Пухова А., Карбузов М. **Томск:** Марков В., Сыркина А., Белокопытова Н. **Туапсе:** Киселёв А., Поправко А. **Улан-Удэ:** Донирова О., Сульtimoва И., Новокрещенных О. **Усть-Лабинск:** Туник Е. **Чита:** Ларева Н., Романова Е., Хлуднев С., Маришкина К., Абрамова Л.

### Литература

1. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. ВОЗ. 2013. Стр. 4-6. Доступно на сайте [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/ru/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/ru/).
2. Erikh AD, Gratsiansky N on behalf of the participants of the register RECORD 3. Russian registry of acute coronary syndrome RECORD-3. Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. *Cardiology* 2016; 4: 16-24. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2016; 4: 16-24. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
3. Ruda MY, Averkov OV, Khomitskaya YV. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study) *Curr Med Res Opin.* 2017 Jul; 33 (7): 1269-76.
4. Pockock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015 Dec; 4 (6): 509-17.
5. Alhabib KF, Sulaiman K, Al-Motarreb A, et al. Gulf RACE-2 investigators. Baseline characteristics, management practices, and long-term outcomes of Middle Eastern patients in the Second Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *Ann Saudi Med.* 2012 Jan-Feb; 32 (1): 9-18.
6. Kassaian SE, Masoudkibir F, Sezavar H, et al. Clinical characteristics, management and 1-year outcomes of patients with acute coronary syndrome in Iran: the Iranian Project for Assessment of Coronary Events 2 (IPACE2). *BMJ Open* 2015; 5: e007786. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007786.
7. Kumbhani DJ, Wells BJ, Lincoff AM, et al. Predictive models for short- and long-term adverse outcomes following discharge in a contemporary population with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Dis* 2013; 3 (1): 39-52.
8. Интернет-сайт ВОЗ. Доступно на [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/priorities/secondary\\_prevention/country/en/index1.html](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/secondary_prevention/country/en/index1.html).
9. Kolaivalu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications *European Heart Journal* (2014) 35, 3267-76.
10. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2016) 37, 267-315.

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИГИДНОСТИ АРТЕРИЙ И ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА КАК ПРЕДИКТОРОВ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

Олейников В. Э., Хромова А. А., Бурко Н. В., Салямова Л. И., Борисова Н. А., Матросова И. Б.

**Цель.** Оценка структурно-функциональных свойств артерий у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с разной степенью поражения коронарных артерий в нескольких возрастных группах.

**Материал и методы.** В исследование включено 135 больных с различными формами ИБС и 56 здоровых лиц в возрасте от 35 до 65 лет. Всем обследуемым определяли уровень глюкозы и липидный спектр. Проводили апplanationную тонометрию, объёмную сфигмографию и ультразвуковое исследование общих сонных артерий с применением технологии высокочастотного сигнала RF.

**Результаты.** Все обследуемые были разделены на две когорты: моложе и старше 50 лет, каждая из которых включала пациентов без гемодинамически значимых стенозов венечных сосудов, с гемодинамически значимым стенозом одной коронарной артерии и здоровых лиц. Согласно результатам анализа традиционных факторов риска больные ИБС часто страдали табакозависимостью, артериальной гипертензией, а также чаще имели отягощенную наследственность по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов ИБС выявлены значительные нарушения липидного обмена. По данным ультразвукового исследования общих сонных артерий параметры артериальной ригидности преобладали у лиц с атеросклеротическим поражением венечных сосудов. Согласно результатам апplanationной тонометрии, у больных ИБС и здоровых зарегистрирован сопоставимый уровень центрального артериального давления в обеих возрастных группах. У всех здоровых лиц каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны соответствовала нормальным значениям, в то время как у больных ИБС данный параметр превышал пороговый уровень 10 м/с. По данным объёмной сфигмографии степень выраженности коронарного атеросклероза была сопряжена с увеличением показателей сосудистой ригидности.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования подтверждают необходимость разработки новых критериев оценки риска для своевременной диагностики и профилактики раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Скрининг предикторов синдрома EVA позволит идентифицировать лиц с низким относительным, но высоким абсолютным риском коронарных событий.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 31–36  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-31-36>

**Ключевые слова:** синдром EVA, толщина интима-медиа, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, скорость распространения пульсовой волны, ишемическая болезнь сердца, гемодинамически значимый стеноз.

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.\* — зав. кафедрой терапии, Хромова А. А. — ассистент кафедры терапии, Бурко Н. В. — доцент кафедры терапии, Салямова Л. И. — доцент кафедры терапии, Борисова Н. А. — старший преподаватель кафедры терапии, Матросова И. Б. — доцент кафедры терапии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[v.oleynikof@gmail.com](mailto:v.oleynikof@gmail.com)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ОСА — общие сонные артерии, ОХС — общий холестерин, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ХС ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, В-РВВ — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, САВИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, DC — коэффициент поперечной растяжимости, EVA — раннее сосудистое старение, L-/CAVI<sub>1</sub> — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, РВВ — скорость распространения пульсовой волны, R/L-РВВ — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

Рукопись получена 19.01.2018  
 Рецензия получена 10.02.2018  
 Принята к публикации 28.02.2018

## COMPLEX ASSESSMENT OF ARTERIES STIFFNESS PARAMETERS AND TRADITIONAL RISK FACTORS AS THE PREDICTORS OF EARLY VASCULAR AGEING SYNDROME

Oleynikov V. E., Khromova A. A., Burko N. V., Salyamova L. I., Borisova N. A., Matrosova I. B.

**Aim.** Evaluation of structural and functional properties of arteries in healthy persons and in coronary heart disease (CHD) patients with various severity of coronary lesion, in different age groups.

**Material and methods.** To the study, 135 patients included, with various CHD types, and 56 healthy persons at the age 35 to 65 y.o. All participants underwent laboratory testing for glucose level and lipid profile in blood. Applanation tonometry was done, and volumetric sphygmography, ultrasound scanning of common carotid arteries with the technology of high frequency RF signal.

**Results.** All participants were selected into two cohorts: younger and older than 50 y.o., which included patients with no hemodynamically significant stenoses of coronary arteries, with significant stenosis of one artery and healthy persons. According to the results of traditional risk factors analysis, CHD patients more prevalently had tobacco addiction, arterial hypertension, as well as family anamnesis of lipid disorders. By ultrasound scanning data of common carotid arteries, the parameters of arterial stiffness predominated in patients with coronary lesions. Applanation tonometry showed that CHD patients and healthy persons had

comparable levels of central arterial pressure in both age groups. In all healthy persons the carotid-femoral pulse wave velocity was within normal range, and in CHD it was higher by 10 m/s. Volumetric sphygmography showed that severity of coronary lesion correlated with the increase of vascular rigidity parameters.

**Conclusion.** The results of current study confirm the necessity for development of novel criteria of risk assessment and prevention of cardiovascular diseases early development. Screening for predictors of early vascular ageing syndrome will make it to identify persons with low relative but high absolute risk of coronary events.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 31–36  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-31-36>

**Key words:** EVA syndrome, intima-media thickness, cardiac-ankle vascular index, pulse wave velocity, coronary heart disease, hemodynamically significant stenosis.

Penza State University, Penza, Russia.

Несмотря на несомненные достижения в понимании патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), остаются неясными механизмы раннего развития и особенности течения сердечно-сосудистой патологии в молодом возрасте [1]. На протяжении многих лет традиционные факторы, такие как возраст, пол, отягощенная наследственность, артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия и гипергликемия, входят в алгоритмы стратификации кардиоваскулярного риска. Однако на сегодняшний день установлено, что для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) недостаточно анализа только классических факторов риска (ФР). Было показано, что у 50% пациентов с диагностированной ИБС ни один из них не регистрируется [2].

В 2008г Nilsson PM, et al. была предложена концепция синдрома раннего сосудистого старения (EVA). Преждевременное сосудистое старение складывается из ускоренного течения нормальных возрастных изменений артерий и дополнительного патологического сосудистого старения на фоне атеросклероза [1]. Основными компонентами EVA являются повышенная артериальная жесткость, артерио- и атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, дислипидемия, гипергликемия и инсулинорезистентность [3]. В настоящее время синдром диагностируется посредством измерения центрального артериального давления (АД), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), артериальной жесткости и эластичности, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий. Определение сосудистого возраста на основании вышеперечисленных параметров позволяет уточнить кардиоваскулярный риск [4].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке структурно-функциональных свойств артерий и биологического возраста у здоровых лиц и больных ИБС с разной степенью поражения коронарных артерий (КА) в нескольких возрастных группах.

### Материал и методы

В исследование включено 135 больных (78 мужчин и 57 женщин) с различными формами ИБС. Первичный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST был диагностирован у 74 пациентов; нестабильная стенокардия — у 40; 7 больных страдали стабильной стенокардией 3-4 ФК по Канадской классификации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета.

Критериями включения больных являлись: возраст от 35 до 65 лет; ИБС, верифицированная коронароангиографией (КАГ), изменениями на электрокардиограмме и/или динамикой кардиоспецифических ферментов, документированной госпитализацией

по поводу нестабильной стенокардии. Критерии исключения: наличие гемодинамически значимых стенозов (ГЗС) >50% двух и более КА по данным КАГ; тяжелые сопутствующие заболевания; хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК, сахарный диабет 1 и 2 типа, нарушение мозгового кровообращения за последние 6 месяцев, хроническая болезнь почек (тяжелее 3а стадии), неконтролируемая АГ, нарушения сердечного ритма и проводимости.

По результатам КАГ пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 64 человека (38 мужчин и 26 женщин) без ГЗС КА (ГЗС<sub><50%</sub>). Вторую группу составил 71 пациент (40 мужчин и 31 женщина) с ГЗС 1 венечной артерии (ГЗС<sub>>50%</sub>).

Контрольная (К) группа была сформирована из 56 здоровых лиц в возрасте 47 (42; 59) лет, среди них 24 мужчины и 32 женщины. Критериями включения являлись: отсутствие жалоб, анамнестических, физикальных, лабораторных (липидный спектр, глюкоза крови) и инструментальных (электрокардиография) данных, указывающих на наличие ССЗ и/или поражение других органов и систем; оптимальное или нормальное АД согласно рекомендациям экспертов РКО; отсутствие систематического/регулярного приема каких-либо лекарственных препаратов.

Всем обследуемым определяли уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью прибора OLYMPUS AU400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония).

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) выполняли на сканере MyLab 90 ("Esaote", Италия) с применением технологии RF. Ригидность оценивали по следующим показателям: ТКИМ, индекс жесткости  $\beta$ , коэффициент поперечной растяжимости — DC, локальная СРПВ в сонной артерии — PWV. Важно подчеркнуть, что измерение ТКИМ технологией RF проводится автоматически в режиме реального времени, исключая постобработку данных и минимизируя влияние исследователя на результаты [5].

Методом аппланационной тонометрии ("AtCorMedical", Австралия) регистрировали каротидно-фemorальную СРПВ (кфСРПВ) и показатели центрального аортального давления: систолического, диастолического, пульсового.

С помощью прибора VS-1000 ("Fukuda Denshi", Япония) методом объёмной сфигмографии определяли СРПВ справа и слева в артериях преимущественно эластического типа (R/L-PWV), в артериях мышечного типа (B-PWV), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (L-/CAVI<sub>1</sub>), биологический возраст.

Необходимо отметить, что обследование больных ИБС проводили без отмывочного периода с сохране-

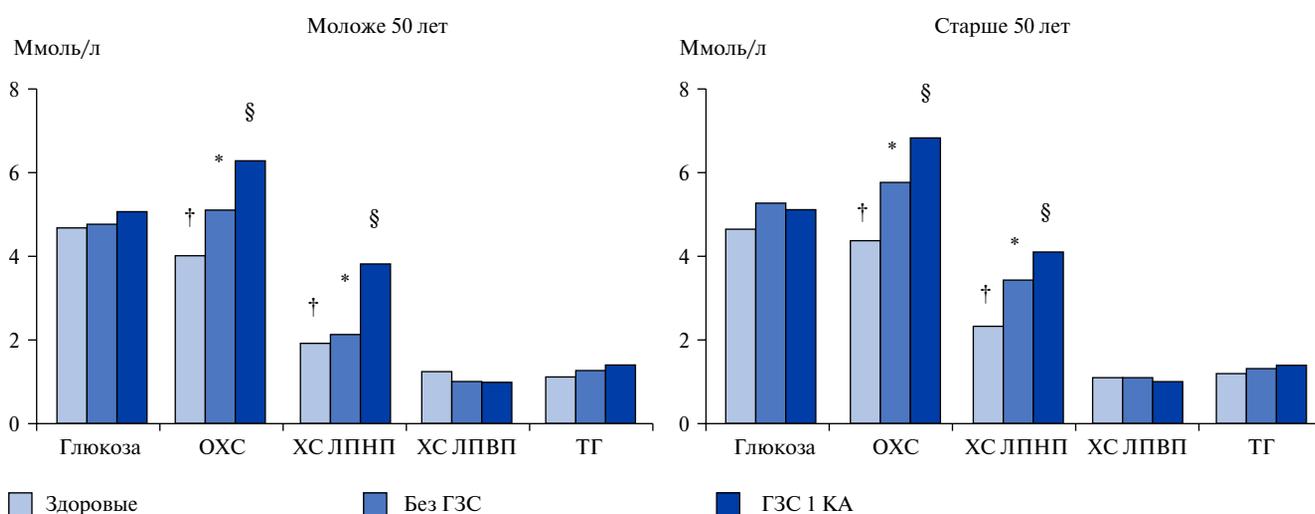
Таблица 1

## Традиционные факторы риска в группах сравнения

Группы	<50 лет (n=94)			>50 лет (n=97)		
	Здоровые (n=28)	Без ГЗС (n=31)	ГЗС 1 КА (n=35)	Здоровые (n=28)	Без ГЗС (n=33)	ГЗС 1 КА (n=36)
Возраст (лет)	41,5±3,9	42 (40; 49)	42,7±3,7	58,4±4,5	58,4±4,2	56,5 (53; 62)
Мужчины (%)	11 (39%)	23 (74%)*	20 (57%) <sup>†</sup>	13 (46%)	15 (46%)	20 (56%)
Женщины (%)	17 (61%)	8 (26%)*	10 (43%)	15 (54%)	18 (54%) <sup>§</sup>	16 (44%)
Анамнез ИБС	-	7 (23%) <sup>§</sup>	2 (6%)	-	14 (42%) <sup>§</sup>	8 (22%)
АГ	-	10 (32%)	15 (43%)	-	18 (55%)	26 (72%)
Табакокурение	-	13 (42%)	16 (46%)	-	11 (29%)	15 (42%)
Отягощенная наследственность	5 (18%)	24 (77%)*	27 (77%) <sup>†</sup>	4 (14%)	17 (52%)*	21 (58%) <sup>†</sup>

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  достоверные отличия между группами здоровых и без ГЗС КА, <sup>†</sup> —  $p < 0,05$  — достоверные отличия между группами здоровых и ГЗС 1 КА, <sup>§</sup> —  $p < 0,05$  достоверные отличия между группами без ГЗС и ГЗС 1 КА.

Данные представлены в количественном и процентном выражении; в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$  при параметрическом распределении, в виде медианы и 25%- , 75%-ных межквартильных интервалов  $Me (Q 25\%; Q 75\%)$  — при непараметрическом.



**Рис. 1.** Показатели биохимического анализа крови в группах сравнения.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  достоверные отличия между группами здоровых и без ГЗС КА, <sup>†</sup> —  $p < 0,05$  — достоверные отличия между группами здоровых и ГЗС 1 КА, <sup>§</sup> —  $p < 0,05$  достоверные отличия между группами без ГЗС и ГЗС 1 КА.

нием полного объема назначенной терапии статинами, антиагрегантами,  $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами, антагонистами кальция, диуретиками.

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , при непараметрическом показатели отражены как  $Me (Q 25\%; Q 75\%)$ . Качественные переменные в группах сравнивали с помощью критерия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

С целью выявления возрастных изменений сосудистого русла все обследуемые были разделены на две когорты: моложе (<50) и старше 50 (>50) лет, каждая из которых включала лиц с ГЗС<sub><50%</sub>, ГЗС<sub>>50%</sub> и здоровых. Данное возрастное деление обусловлено физиологиче-

скими атеросклеротическими изменениями сосудистого русла после 50 лет [3]. Сравниваемые подгруппы в каждой когорте были сопоставимы по возрасту, росту, индексу массы тела, уровню офисного АД.

Согласно результатам анализа традиционных ФР, больные с разной степенью поражения КА часто страдали табакозависимостью и АГ, а также достоверно чаще имели отягощенную наследственность по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Преобладание мужского пола в подгруппах больных ИБС обусловлено гендерными особенностями развития заболевания у лиц моложе 50 лет. Наибольшая частота ИБС в анамнезе зафиксирована в подгруппах лиц с ГЗС<sub><50%</sub>.

Кроме того, у пациентов с разным поражением КА выявлены значительные нарушения липидного обмена, в частности, увеличение уровня ОХС и ХС ЛПНП. Причем в группе ГЗС<sub>>50%</sub> отмечались более выраженные изменения данных показателей ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Таблица 2

Показатели сосудистой ригидности в группах сравнения

Группы	<50 лет (n=94)			Отличия между группами	>50 лет (n=97)			Отличия между группами
	Здоровые (n=28)	Без ГЗС (n=31)	ГЗС 1 сосуда (n=35)		Здоровые (n=28)	Без ГЗС (n=33)	ГЗС 1 сосуда (n=36)	
	К	1	2		К	1	2	
Показатели технологии RF								
ТКИМ, $\mu\text{м}$	450,5 $\pm$ 74,4	543 (465; 580)	707,5 $\pm$ 156,5	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	562,9 $\pm$ 64,8	634,5 (555,7; 693)	864 (830,7; 953,2)	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$
DC, 1/кПа	0,03 $\pm$ 0,008	0,02 $\pm$ 0,007	0,015 $\pm$ 0,006	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	0,02 (0,015; 0,025)	0,015 (0,015; 0,022)	0,02 (0,01; 0,25)	нд
Индекс $\beta$	5,3 (5,1; 6,1)	8,4 $\pm$ 2,5	9,7 $\pm$ 2,9	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	7,9 $\pm$ 2,38	8,1 (6,4; 11,3)	8,9 (6,7; 13,4)	нд
PWV, м/с	5,4 (5,1; 6,3)	7,6 $\pm$ 1,07	8,7 $\pm$ 1,3	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	7,0 $\pm$ 1,24	7,4 $\pm$ 1,5	7,4 $\pm$ 2,3	нд
Показатели аппланационной тонометрии								
СРПВкф, м/с	6,5 $\pm$ 0,9	7,4 (6,2; 8,7)	8,5 $\pm$ 1,09	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	7,25 (7,8; 9,1)	8,6 $\pm$ 1,7	9,35 (7,5; 9,7)	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$
Показатели объемной сфигмографии								
V-PWV (м/с)	6,7 $\pm$ 1,1	7,7 $\pm$ 1,2	8,5 $\pm$ 1,2	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	7,5 $\pm$ 1,3	7,9 $\pm$ 1,1	8,1 $\pm$ 1,4	нд
R-/L-PWV (м/с)	10,1 $\pm$ 1,9	11,9 $\pm$ 1,5	13,9 $\pm$ 0,9	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	8,5 $\pm$ 1,6	11,9 $\pm$ 1,6	13,4 (12,4; 14,6)	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$
L-/CAVI <sub>1</sub>	6,4 $\pm$ 0,8	7,8 (6,9; 7,7)	9,4 (8,1; 9,7)	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	7,05 (5,3; 7,7)	7,3 $\pm$ 0,8	8,5 (7,5; 8,9)	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$
Биологический возраст (лет)	39,5 $\pm$ 5,0	49,5 $\pm$ 10,8	53,7 $\pm$ 7,5	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$	52 (49; 60)	57 (53,2; 60,7)	61,4 $\pm$ 4,2	$P_{\text{к-1,2;1-2}} < 0,05$
Паспортный возраст (лет)	41,5 $\pm$ 3,9	42 (40; 49)	42,7 $\pm$ 3,7	нд	58,4 $\pm$ 4,5	58,4 $\pm$ 4,2	56,5 (53; 62)	нд

**Примечание:** данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$  при параметрическом распределении, в виде медианы и 25%-, 75%-ных межквартильных интервалов  $Me$  (Q 25%; Q 75%) — при непараметрическом.

По данным ультразвукового исследования ОСА, у лиц моложе 50 лет ТКИМ имела наименьшие значения в подгруппе здоровых по сравнению с больными ИБС, при этом, выраженность атеросклероза венечных сосудов сопровождалась нарастанием параметра ( $p < 0,05$ ). Подобные изменения выявлены при анализе индекса жесткости  $\beta$  ( $p < 0,05$ ). Наименьшие значения коэффициента DC отмечены у пациентов группы ГЗС<sub>>50%</sub> в отличие от групп ГЗС<sub><50%</sub> и К ( $p < 0,05$ ). Прирост PWV ОСА был сопряжен с коронарным атеросклерозом у больных ИБС по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ). В когорте лиц старше 50 лет параметр ТКИМ показал схожие изменения ( $p < 0,05$ ). По остальным показателям локальной сосудистой ригидности в данной возрастной группе достоверных отличий не отмечено (табл. 2).

Согласно результатам аппланационной тонометрии, у больных ИБС и здоровых зарегистрирован сопоставимый уровень центрального АД в обеих возрастных группах, что, вероятно, обусловлено проведением обследования на фоне фармакотерапии. У всех здоровых лиц кфСРПВ соответствовала нормальным значениям, в то время как у больных ИБС с разной степенью поражения КА данный параметр превышал пороговый уровень 10 м/с ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

По данным объемной сфигмографии выявлено значительное увеличение СРПВ в артериях преимущественно эластического типа у больных всех возрастных групп с дополнительным преобладанием

показателя в артериях мышечного типа у больных моложе 50 лет ( $p < 0,05$ ). Степень выраженности коронарного атеросклероза была сопряжена с нарастанием уровня L-/CAVI<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ). Важно, что при сопоставимом паспортном возрасте, у больных ИБС наблюдалось значительное увеличение биологического возраста с максимальными значениями параметра в подгруппе ГЗС<sub>>50%</sub> как моложе, так и старше 50 лет ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Обсуждение**

Согласно концепции EVA, структура и функция артерий программируются во внутриутробном периоде, а наличие ФР лишь ускоряет перестройку сосудистой стенки [3]. По данным Whitfield JB наследуемость ССЗ и ФР составляет 40-60% в общей популяции [3]. В настоящей работе отягощенный анамнез кардиоваскулярной патологии регистрировался чаще у пациентов с поражением КА по сравнению со здоровыми лицами сопоставимого возраста, достигая 77% у больных моложе 50 лет.

В ряде исследований было продемонстрировано, что раннее сосудистое старение под влиянием компонентов сигаретного дыма включает развитие эндотелиальной дисфункции, увеличение выработки эндотелина-1, ангиотензина II и тромбосана с последующей вазоконстрикцией. Все это активирует атерогенные липопротеиды и способствует гиперкоагуляции [6]. Поэтому важным немедикаментозным подходом к профилактике и лечению ССЗ является

отказ от курения. В данном исследовании больные ИБС моложе 50 лет чаще страдали табакозависимостью по сравнению с пациентами старше 50 лет. Это, вероятно, обусловило раннее развитие коронарных событий в первой возрастной когорте.

Анамнез АГ закономерно преобладал у пациентов старшего возраста по сравнению с лицами моложе 50 лет в подгруппах ГЗС<sub><50%</sub> и ГЗС<sub>>50%</sub>. Следует отметить, что возрастные изменения артерий в виде повышенной сосудистой ригидности сопровождаются увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, систолического и пульсового АД. В свою очередь, АГ усиливает структурно-функциональные изменения артериальной стенки, формируя “порочный круг” [7].

Другим важным компонентом раннего сосудистого старения является дислипидемия. Согласно представленным результатам, распространенность ОХС >5 ммоль/л и ХС ЛПНП >3 ммоль/л у больных ИБС составила от 64 до 93%, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию. При этом, параметры достигали максимальных значений в подгруппах с ГЗС КА моложе и старше 50 лет.

Существующие шкалы риска, основанные на оценке традиционных факторов, несомненно, являются важным инструментом в прогнозировании сердечно-сосудистых событий. Однако, имеется значительная разница между предиктивными и фактически развившимися кардиоваскулярными катастрофами. В связи с этим, была предложена новая модель предикторов сердечно-сосудистого риска, основанная на выявлении субклинического поражения органов-мишеней [8]. Исследователями Датского медицинского университета было установлено, что именно совокупность критериев шкалы SCORE и шкалы ESH, рекомендуемой оценкой субклинического поражения органов-мишеней, позволяет выявить лиц с очень высоким и очень низким риском развития ССЗ [9].

С целью диагностики признаков EVA определяли структурно-функциональные свойства артерий различного калибра у больных с доказанной ИБС. В настоящей работе оценивались как зарекомендовавшие себя маркеры сосудистого риска (кфСРПВ, ТКИМ ОСА, индекс CAVI), так и дополнительные параметры локальной и региональной жесткости, которые также могут служить в качестве скрининговых маркеров EVA. В частности, применялась ультразвуковая система с встроенной технологией высокочастотного сигнала RF, предназначенная для автоматической высокоточной оценки ТКИМ (до 1 мкм) и показателей локальной жесткости ОСА в В-режиме [5]. Программное обеспечение функции RF автоматически проводит оконтуривание стенок ОСА, исключая постобработку данных и минимизируя влияние исследователя на резуль-

таты. Высокая точность регистрируемой ТКИМ достигается включением в итоговый протокол усредненных результатов последовательно записанных шести кардиоциклов с разбросом абсолютных значений не более 20%.

Измерение СРПВ на участке от сонной к бедренной артерии методом апplanationной тонометрии является “золотым стандартом” в изучении артериальной ригидности. Согласно результатам клинических исследований, повышение артериальной жесткости, оцененной с помощью СРПВ в аорте, связано с двукратным увеличением сердечно-сосудистых событий и смертности [3]. Прирост аортальной СРПВ на 1 м/с повышает вероятность развития ССЗ на 14%, летальности от сердечно-сосудистых осложнений — на 15% [10].

Определяемый методом объемной сфигмографии индекс CAVI зарекомендовал себя как надежный маркер сосудистой ригидности, характеризующий жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерии. Некоторые авторы полагают, что индекс CAVI, не зависящий от АД в момент измерения, имеет адекватную воспроизводимость для клинического применения и, возможно, более полезен в качестве маркера артериальной ригидности, чем кфСРПВ [11].

По результатам нашего исследования, у больных ИБС моложе 50 лет с ГЗС менее и более 50% были выявлены признаки атеросклероза в различных участках артериального русла. Наличие и прогрессирование коронаросклероза было ассоциировано с потерей эластичности, повышением жесткости и ТКИМ ОСА, нарастанием СРПВ в аорте, в сосудах преимущественно эластического и мышечного типа.

У здоровых лиц возрастные изменения затрагивают в основном сосуды эластического типа (аорта) и преимущественно эластического типа (сонная и бедренная артерии). Наличие кардиоваскулярной патологии в молодом возрасте, особенно АГ, ускоряет нормальные процессы старения в крупных артериях, а также вызывает развитие гипертрофии медиального слоя резистивных сосудов, приводя к увеличению артериальной ригидности и ускорению СРПВ [12].

В условиях повышенной жесткости аорты изменяются характеристики отраженной волны — амплитуда и продолжительность, что усиливает нагрузку на миокард левого желудочка, вызывая увеличение сердечного выброса. Как следствие, развивается гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, повышается потребность миокарда в кислороде, снижается коронарная перфузия и развивается застойная сердечная недостаточность [3].

В группе обследуемых старше 50 лет получены схожие результаты по показателям ТКИМ ОСА, СРПВ в аорте, R-/L-PWV и индексу L-/CAVI<sub>1</sub>. Однако больные ИБС и здоровые лица не отличались по пара-

метрам эластичности и жесткости ОСА и В-PWV. Менее выраженные различия локальной и региональной жесткости у больных ИБС и здоровых лиц старше 50 лет, очевидно, обусловлены экспоненциальным прогрессированием артериальной ригидности по сравнению с младшей возрастной когортой, как у здоровых лиц, так и в общей популяции [3]. Действительно, отдельные сегменты артериального русла по-разному реагируют на физиологическое старение, что связано с различиями в соотношении эластина и коллагена в гладкой мускулатуре. Причем большинство исследований указывают на выраженное влияние возраста на жесткость проксимальных, более эластичных артерий, и в меньшей степени артерий мышечного типа [13].

### Литература

1. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review]. *J Hypertens* 2008; 26(6): 1049-57. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
2. Kim H-L. Arterial stiffness and coronary artery disease. South Korea. *EMJ Cardiology* 2016; 4 (1): 84-9. ISSN-2054-3174.
3. Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. Early vascular aging (EVA). *New Directions in cardiovascular protection*. Elsevier, 2015. ISBN: 9780128013878.
4. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 29 (2): 1-9. DOI: 10.1093/ndt/gft309.
5. Oleynikov VE, Salyamova LI, Burko NV, et al. Ultrasound Evaluation of the Great Arteries Based on the Analysis of Radio-Frequency Signal. *J Biomedical Engineering* 2017; 50 (5): 48-51. DOI: 10.1007/s10527-017-9654-2.
6. Milara J, Ortiz JL, Juan G, et al. Cigarette smoke exposure up-regulates endothelin receptor B in human pulmonary artery endothelial cells: molecular and functional consequences. *Br J Pharmacol* 2010; 161: 1599-615. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00979.x.
7. Ferrari A, Radaelli A, Centola M. Invited Review: Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2591-7. DOI: 10.1152/jappphysiol.00601.2003.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013; 34: 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
9. Acton QA. *Advances in Cardiovascular System Research and Application/2011 Edition: A ScholarlyEditions*, 2012. ISBN: 978-1-490-10871-1.
10. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (13): 1318-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
11. Endes S, Caviezel S, Schaffner E, et al. Associations of novel and traditional vascular biomarkers of arterial stiffness: results of the SAPALDIA 3 cohort study. *PLOS one* 2016; 11 (9): e0163844. DOI: 10.1371/journal.pone.0163844.
12. Leloup AJ, Van Hove CE, Heykers A, et al. Elastic and muscular arteries differ in structure, basal NO production and voltage-gated Ca<sup>2+</sup>-channels. *Front Physiol* 2015; 6: 375. DOI: 10.3389/fphys.2015.00375.
13. Iurciuc S, Cimpean AM, Mitu F, et al. Vascular aging and subclinical atherosclerosis: why such a "never ending" and challenging story in cardiology? *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1339-45. DOI: 10.2147/CIA.S141265.

### Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают необходимость разработки новых критериев оценки риска для своевременной диагностики и профилактики раннего развития ССЗ. Скрининг предикторов EVA позволит идентифицировать лиц с низким относительным, но высоким абсолютным риском коронарных событий [3].

Работа выполнена при финансовой помощи проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ "Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования" (18.1369.2017/4.6).

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Кочеткова И. В., Черных Т. М., Панюшкина Г. М.

**Цель.** Оценить динамику показателей variability ритма сердца (BPC) на фоне терапии триметазидином у пациентов со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с сахарным диабетом (СД).

**Материал и методы.** Обследованы 110 пациентов со стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (ФК), в сочетании с СД 2 типа (53 человека с диабетической вегетативной кардиальной нейропатией) и ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения (57 человек без диабетической вегетативной кардиальной нейропатии) с использованием аппаратно-программных комплексов.

**Результаты.** Применение триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения III ФК, в сочетании с СД 2 типа позволяет уменьшить индекс миокарда до нормальных цифр, восстановить параметры variability ритма сердца, улучшить клиническое состояние больного, способствует снижению выраженности признаков диабетической нейропатии.

**Заключение.** Использование триметазидина имеет практическое значение, позволяя врачу улучшить прогноз заболевания у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с СД 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 37–42  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-37-42>

**Ключевые слова:** триметазидин, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия.

Кочеткова И. В.\* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Черных Т. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Панюшкина Г. М. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 iri4217@yandex.ru

АТФ — аденозинтрифосфат, BPC — variability ритма сердца, ДВКН — диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия, ЖК — жирные кислоты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИнМ — индекс миокарда, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 30.01.2018

Рецензия получена 06.02.2018

Принята к публикации 13.02.2018

## AN EXPERIENCE OF TRIMETAZIDINE USAGE IN COMORBIDITY

Kochetkova I. V., Chernykh T. M., Panyushkina G. M.

**Aim.** To assess the dynamics of heart rate variability (HRV) during the therapy with trimetazidine instable angina patients comorbid with diabetes.

**Material and methods.** Totally, 110 stable angina patients studied, of III functional class (FC), comorbid with type 2 diabetes (DM2), that is 53 with diabetic vegetative cardiac neuropathy, and other 57 with no diabetes, that is with no vegetative cardiac neuropathy, investigated with hardware and software complex.

**Results.** Usage of trimetazidine instable angina patients of III FC, comorbid with DM2, makes it to improve the myocardial index to normal levels, to restore variability parameters, clinical condition of the patient, and facilitates the improvement of diabetic neuropathy.

**Conclusion.** Usage of trimetazidine is practically worthy, making it to improve prognosis in coronary heart disease comorbid with DM2.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-37-42>

**Key words:** trimetazidine, ischemic heart disease, diabetes.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Современная стратегия оказания помощи больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) включает модификацию факторов риска, медикаментозную терапию и реваскуляризационные вмешательства. За последние годы произошли значительные изменения в клиническом профиле больных с ИБС; классические коронарные факторы риска, включая гиперхолестеринемию, курение и артериальную гипертензию, контролируются изменением образа жизни и медикаментозной терапией [1].

Миокардиальные цитопротекторы — препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсив-

ностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию “метаболического ремоделирования миокарда” — патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците [2]. Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует, поэтому с нашей точки зрения привлекает внимание классификация, построенная на основании локализации фармакологического эффекта препарата [3]. Оптимизация энергетического метаболизма миокарда предоставляет большие возможности в плане защиты сердечной мышцы от ишемических повреждений [4]. Однако при выборе препарата следует учитывать, что окисление глюкозы

в метаболической цепи синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) требует на одну молекулу АТФ на 35-40% кислорода меньше, чем при окислении жирных кислот, при этом экономия кислорода обеспечивается не только за счет особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счет отсутствия необходимости поступления жирных кислот в митохондрии (около 15-20%), активный транспорт которых требует АТФ, дефицитного в условиях гипоксии. Установлено, что ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования жирных кислот (ЖК). Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация ЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца. Поэтому использование препаратов, разными путями блокирующих бета-окисление ЖК и на альтернативной основе стимулирующих окисление глюкозы, рассматривается как наиболее перспективное направление миокардиальной цитопротекции. Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление ЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся используемые в России триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления ЖК [5].

Триметазидин тормозит бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных ЖК в митохондриях, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления ЖК (3-кетоацил-КоА-тиолазу), что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления ЖК [6].

Триметазидин обычно очень хорошо переносится. Достаточно отметить, что среди 396 пациентов, принимавших препарат в исследовании АТР, лишь 3 сообщили о развитии побочных эффектов (головная боль, боль в животе, желудочно-кишечное расстройство) [7].

Триметазидин — первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ныне — Российское кардиологическое общество) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [8], что явилось отражением клинических исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране: TRIMPOL-1, ТАСТ, ТРИ-

УМФ, ПРИМА и др. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин показан к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция или нитратов), а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [9].

В связи с малым временем изучения цитопротекторов отсутствует серьезная доказательная база их влияния на выживаемость и смертность у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако полученные к настоящему времени клинические данные, свидетельствующие о повышении эффективности лечения пациентов с ИБС, свидетельствуют о перспективности их применения в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией [6].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния цитопротективного препарата — Предуктала ОД® 80 мг (АО “Сервье”) на вариабельность ритма сердца (ВРС) у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние Предуктала ОД® на вариабельность сердечного ритма.
2. Изучить клиническую эффективность Предуктала ОД® у пациентов ИБС и СД.
3. Выявить влияние Предуктала ОД® на выраженность признаков диабетической нейропатии.

### Материал и методы

В исследование было включено 110 пациентов больных ИБС со стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа (53 человека с диабетической вегетативной кардиальной нейропатией, ДВКН) и ИБС, стенокардией напряжения (57 человек — без ДВКН) и 25 человек — группа контроля (практически здоровые). Схема проведенного исследования представлена на рисунке 1.

В одну группу вошли пациенты со стенокардией напряжения — 57 человек, которые после статистической оценки однородности группы были рандомизированы на 2 подгруппы с включением триметазида 80 мг (Предуктала ОД®) (1 капсула 1 раз/сут.) в комплексную терапию и без включения Предуктала ОД® в комплексную терапию (рис. 1). Вторая группа включала 53 человека — пациентов с ИБС, стенокардией напряжения и сахарным диабетом 2-го типа. Эта группа была также разделена на две подгруппы, с включением Предуктала ОД® 80 мг в комплексную терапию и без включения Предуктала ОД® в комплексную терапию.

Первую группу представляли пациенты с клиническим диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия

# Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

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

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

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



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

www.onedayhelp.ru



**24 НОВАЯ ФОРМА**

## ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

**Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день**

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

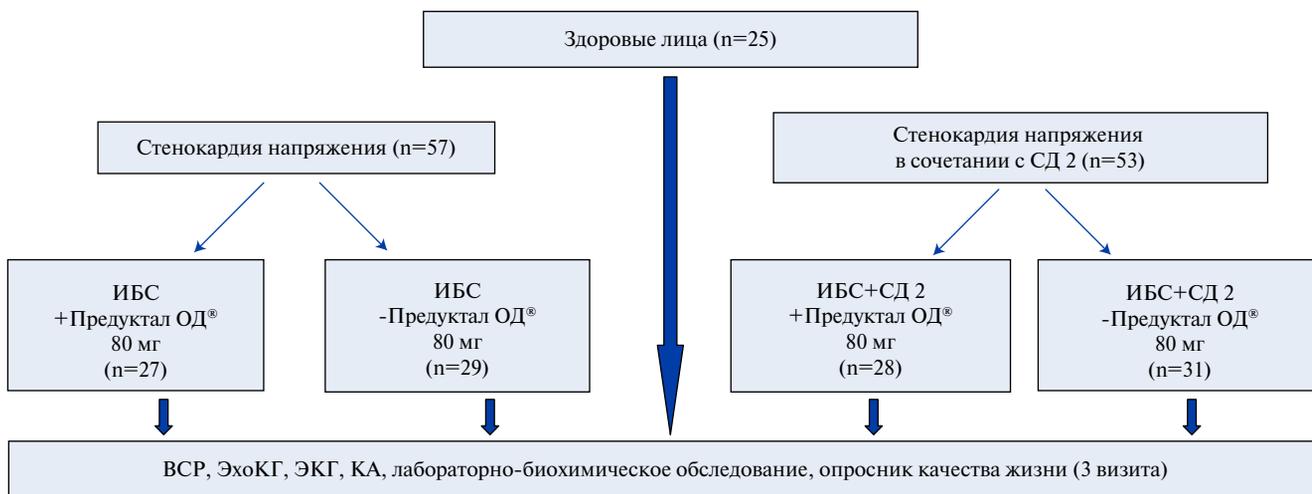


Рис. 1. Схема проведенного исследования.

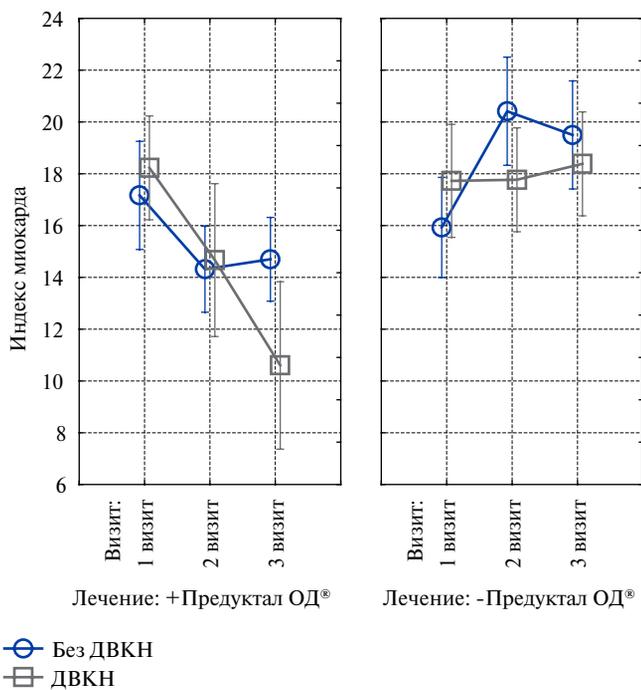


Рис. 2. Динамика ИМ у пациентов с ДВКН на фоне лечения с добавлением Предуктала ОД®.

напряжения, функциональный класс (ФК) III. Атеросклероз коронарных артерий и аорты. Кардиосклероз атеросклеротический, НК 2а. Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия, риск ССО 4.

Вторая группа — пациенты (53 человека) с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, ФК III. Атеросклероз коронарных артерий и аорты. Кардиосклероз атеросклеротический, НК 2а. Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия, риск ССО4. СД 2 типа, средней степени тяжести.

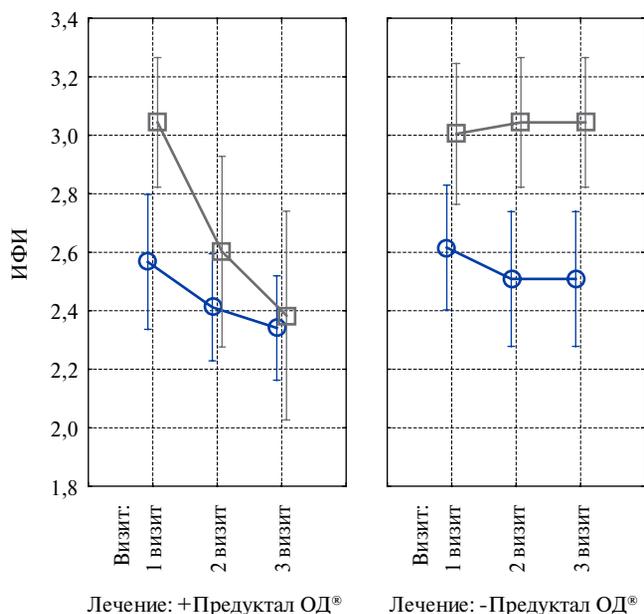
Все больные были пациентами БУЗ ВО Воронежской областной клинической больницы № 1 (главный врач — Вериковский В. А.) — базы клиники госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, которые прошли стандартное общепринятое обследование, в том числе инструментальное и лабораторное. Обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов, ЭКГ — Холтеровское мониторирование. Измерялось артериальное давление, рост и вес, рассчитывался индекс массы тела. У части пациентов проводилась селективная коронароангиография с оценкой числа и степени выраженности поражения атеросклеротическим процессом коронарных артерий.

Оценивался уровень ВРС с помощью аппаратно-программного комплекса “Холтер-ДМС”.

В работе использовались такие статистические методы, как методы корреляционного анализа, методы оценки репрезентативности и однородности формируемых выборок, методы определения достоверности средних значений с применением для зависимых и независимых выборок, методы регрессионного и кластерного анализа, методы дисперсионного анализа и его непараметрический аналог с использованием критериев Фишера, Фридмана, Краскела-Уоллиса, Бонферрони, t-критерия. Графики и диаграммы выполнялись с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа программы Excel 2010 и пакета “Statistica 8.0” для Windows.

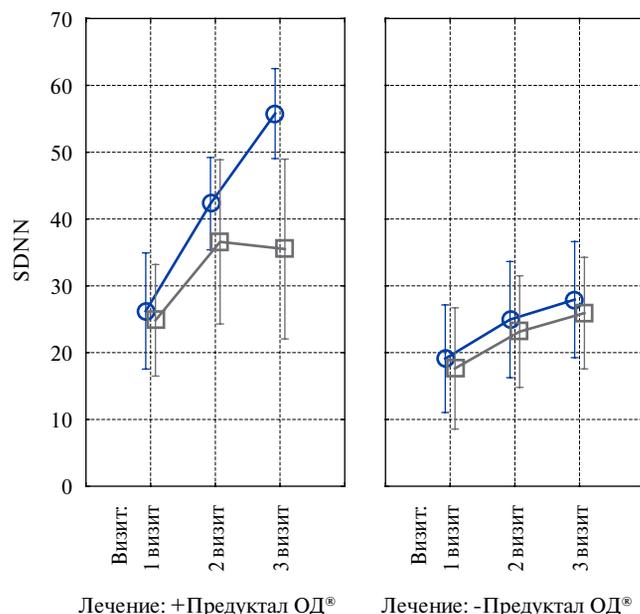
### Результаты

Индекс миокарда (ИМ) у пациентов с автономной нейропатией статистически значимо снизился при третьем визите у пациентов, получавших в ком-



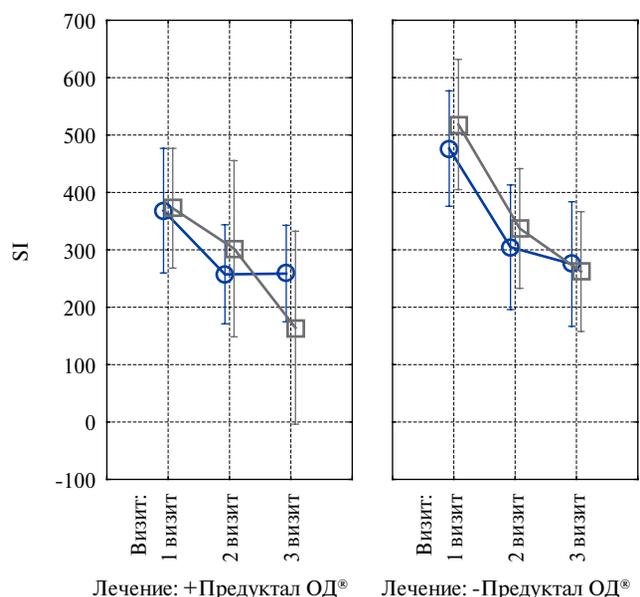
○ Без ДВКН  
 □ ДВКН

Рис. 3. Динамика ИФИ на фоне лечения с добавлением Предуктала ОД® 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) у пациентов с ДВКН.



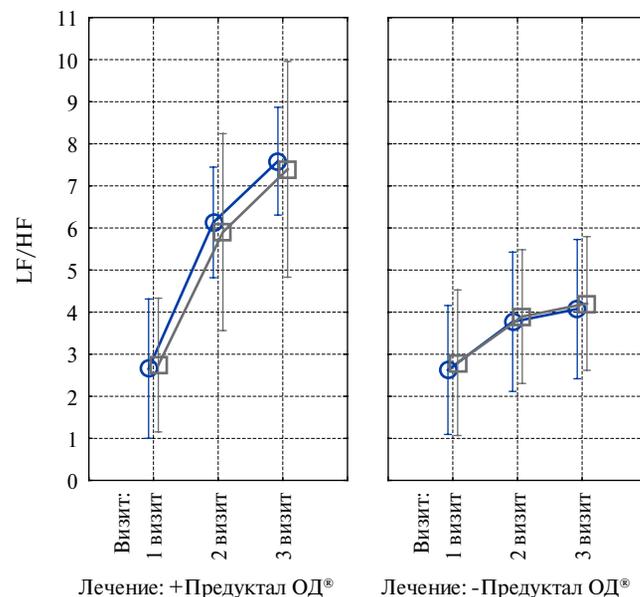
○ Без ДВКН  
 □ ДВКН

Рис. 4. Динамика SDNN у пациентов с ДВКН в процессе лечения на фоне подключения Предуктала ОД® 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.).



○ Без ДВКН  
 □ ДВКН

Рис. 5. Динамика SI у пациентов с ДВКН при подключении к лечению Предуктала ОД® 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.).



○ Без ДВКН  
 □ ДВКН

Рис. 6. Динамика индекса вегетативного равновесия LF/HF у пациентов с ДВКН при подключении к лечению Предуктала ОД® 80 мг.

плексной терапии Предуктал ОД 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.), в тоже время как у пациентов с ДВКН или без нее при обычном лечении изменений ИнМ не отмечено (рис. 2).

Анализ индекса функциональных изменений (ИФИ) показал следующее (рис. 3). На первом визите у пациентов с ДВКН отмечены более значительные цифры функционального напряжения 2,8-3,3

по сравнению с ИФИ у пациентов без ДВКН, у которых исходно отмечены небольшие значения адаптационного потенциала, что может говорить о невысоком напряжении функциональных механизмов регуляции. При последующих визитах в рамках проводимого лечения у пациентов с ДВКН значения адаптационного потенциала статистически значимо снижаются и при третьем визите могут почти достигать удовлетворительной адаптации. У пациентов с ДВКН, не принимавших Предуктал ОД<sup>®</sup>, ИФИ остается высоким и свидетельствует об отсутствии снижения функционального напряжения в процессе всего времени лечения.

Анализ суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения в течение 3 мес. наблюдения у пациентов с ДВКН в процессе лечения при подключении Предуктала ОД<sup>®</sup> 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) показывает, что стандартное отклонение NN интервалов (SDNN) возрастает незначительно, статистически недостоверно, т.е. вариабельность ритма сердца при наличии даже доклинической I стадии нейропатии существенно не возрастает. Тем не менее, следует отметить тенденцию в увеличении SDNN, т.к. при отсутствии Предуктала ОД<sup>®</sup> в комплексной терапии вариабельность совсем не изменяется (рис. 4).

Что касается динамики стресс-индекса (SI), то следует отметить его постепенное снижение, достигающее своего максимума при третьем визите ( $p < 0,05$ ) (рис. 5). Это относится в большей мере к пациентам с ДВКН, принимавших в течение 3 мес. в составе комплексной терапии Предуктал ОД<sup>®</sup> 80 мг. Вместе с тем, надо отметить, что и у пациентов с ДВКН и без признаков ДВКН, не принимавших

Предуктал ОД<sup>®</sup>, также отмечается снижение стресс-индекса к третьему визиту ( $p < 0,05$ ).

Оценивая спектральные характеристики ритма сердца, в частности индекс вегетативного баланса (LF/HF), по нашим данным (рис. 6), устойчиво возрастает к третьему визиту как у пациентов с ДВКН, так и у больных при отсутствии ДВКН на фоне приема Предуктала ОД<sup>®</sup> 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) ( $p < 0,05$ ). В меньшей мере лишь в рамках тенденции отмечается увеличение LF/HF у пациентов с ДВКН или без неё при комплексной терапии без добавления Предуктала ОД<sup>®</sup>. По-видимому, несмотря на проводимое лечение, постепенно формируется сдвиг в сторону преобладания активности центрального контура регуляции над автономным, т.е. централизация управления системой кровообращения с преобладанием симпатических устойчивых влияний.

### Заключение

1. Предуктал ОД<sup>®</sup> 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) в комплексе со стандартным лечением позволяет уменьшить ИнМ до нормальных цифр (0-14%), восстановить параметры вариабельности ритма сердца.

2. Длительная миокардиальная цитопротекция Предуктала ОД<sup>®</sup> 80 мг в сочетании с комплексной терапией ИБС сопровождается улучшением клинического состояния больного.

3. При развитии у пациента с ИБС и СД 2 типа доклинических признаков ДВКН использование Предуктала ОД<sup>®</sup> 80 мг в комплексной терапии основного заболевания является целесообразным, способствуя снижению выраженности признаков диабетической нейропатии.

### Литература

1. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320-5.
2. Glezer MG, Saygitov RT. Adherence of Patients With Stable Angina to Treatment With Trimetazidine MR and Frequency of Emergency Medical Care: Results of the EFFECT Study. *Kardiologija* 2012; 11: 4-11. (In Russ.) Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к терапии Предукталом МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. *Кардиология* 2012; 11: 4-11.
3. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 177 (3): 780-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
4. Glezer MG, Astashkin EI, Novikova MV. The mechanism of action of trimetazidine metabolic cytoprotector in acute ischemia/ reperfusion injury. *Cardiosomatika* 2014; 2: 24-30. (In Russ.) Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Механизм действия метаболитического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении. *Кардиосоматика* 2014; 2: 24-30.
5. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology* 2015; 131 (1): 22-9. DOI: 10.1159/000375288. Epub 2015 Mar 27.
6. National guidelines RHF, the RCS and RSMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure* 2013; 14 (7): 379-472. (In Russ.) Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) *Сердечная недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
7. Sadkova EV, Streletskaya GN, Kochetkova IV. The study of heart rate variability in the evaluation of the functional state of the cardiovascular system in patients with diabetes. *Youth innovation Bulletin*. 2015; 4, 1: 74-5. (In Russ.) Садкова Е.В., Стрелецкая Г.Н., Кочеткова И.В. Исследование вариабельности сердечного ритма в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. *Молодежный инновационный вестник*. 2015; 4, 1: 74-5.
8. Kochetkova IV, Kuchkovskaya TP, Chernykh TM. Use of cytoprotectors for the correction of disorders of the autonomic nervous system in patients with diabetes/In collection: Problems of modern medicine: current issues Collection of scientific papers on the results of international scientific-practical conference. 2015. p. 218-20. (In Russ.) Кочеткова И.В., Кучковская Т.П., Черных Т.М. Использование цитопротекторов для коррекции нарушений вегетативной нервной системы у больных сахарным диабетом/В сборнике: Проблемы современной медицины: актуальные вопросы Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2015. с. 218-20.
9. Minakov EV, Kochetkova IV, Streletskaya GN. Prediction of the total effect of vegetative regulation of blood circulation in the treatment process. Doctor-graduate student. 2014; 63, 2.1: 191-6. (In Russ.) Минаков Э.В., Кочеткова И.В., Стрелецкая Г.Н. Прогнозирование суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения в процессе лечения. *Врач-аспирант*. 2014; 63, 2.1: 191-6.

## ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИЕЙ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Ибрагимова И. Б., Исламова У. А., Гафурова Р. М., Абдуллаев А. А.

**Цель.** Определить эффективность торасемида в изменении электрической нестабильности сердца у пациентов с ишемической митральной регургитацией в постинфарктном периоде.

**Материал и методы.** 96 пациентов с митральной регургитацией, перенесшие Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), рандомизированы в две группы. В течение шести месяцев после выписки из стационара в контрольной 1-й группе у 46 пациентов использована стандартная терапия (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, небиволол, периндоприл). В испытываемой 2-й группе у 50 пациентов дополнительно в сочетании со стандартной терапией применен торасемид. Исходно, через три и шесть месяцев у них проведено Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМЭКГ).

**Результаты.** У пациентов 1-й группы с митральной регургитацией, перенесших Q-ИМ, в результате стандартного лечения уменьшилось число эпизодов безболевой ишемии миокарда ( $3,6 \pm 0,5$  — исходно;  $3,3 \pm 0,5$  и  $3,1 \pm 0,3$  — через 3 и 6 мес., соответственно,  $p < 0,05$ ). У них наблюдалось уменьшение длительности эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда, депрессии сегмента ST  $> 1$  мм, числа пациентов с наджелудочковыми и желудочковыми экстрасистолами ( $p > 0,05$ ) и увеличение числа эпизодов болевой ишемии миокарда ( $2,1 \pm 0,4$  — исходно,  $2,2 \pm 0,2$  и  $2,3 \pm 0,1$  — через 3 и 6 мес., соответственно,  $p > 0,05$ ). У пациентов 2-й группы через 6 мес. лечения снизились: число эпизодов безболевой ( $2,1 \pm 0,3$ ), длительность болевой ( $7,3 \pm 2,1$  мин) и безболевой ( $4,3 \pm 1,2$  мин) ишемии миокарда по сравнению с их исходными значениями ( $8,8 \pm 1,2$ ;  $10,6 \pm 2,7$  и  $8,8 \pm 1,2$  мин — соответственно,  $p < 0,05$ ). У них также имело место уменьшение депрессии сегмента ST  $> 1$  мм ( $1,2 \pm 0,2$  против  $2,0 \pm 0,4$  мм исходно) и относительных показателей числа пациентов с регистрацией наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии (38% и 44%, соответственно, против 62% и 84% исходно,  $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Использование сочетания торасемида со стандартным лечением уменьшает частоту эпизодов, длительность безболевой и болевой ишемии миокарда, частоту регистрации наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии у пациентов с митральной регургитацией, перенесших Q-ИМ, по сравнению с раздельным применением стандартного лечения. В то же

время частота эпизодов болевой ишемии миокарда не меняется через три и шесть месяцев стандартного лечения.

**Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 43–48**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-43-48>

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, митральная регургитация, торасемид, электрокардиограмма.

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия.

Ибрагимова И. Б. — ассистент кафедры поликлинической терапии, Исламова У. А. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Гафурова Р. М. — д. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Абдуллаев А. А.\* — д. м. н., профессор, зав. кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[aligadzhia@yandex.ru](mailto:aligadzhia@yandex.ru)

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМП — ишемическая митральная регургитация, ЛЖ — левый желудочек, НЯ — нежелательное явление, ХМЭКГ — Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭНС — электрическая нестабильность сердца.

Рукопись получена 09.01.2018

Рецензия получена 12.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

## INFLUENCE OF TORASEMIDE ON ELECTRICAL INSTABILITY OF THE HEART IN PATIENTS WITH ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION POST MYOCARDIAL INFARCTION

Ibragimova I. B., Islamova U. A., Gafurova R. M., Abdullaev A. A.

**Aim.** To assess the efficacy of torasemide for changes of electrical instability of the heart in patients with ischemic mitral regurgitation during the period after myocardial infarction.

**Material and methods.** Ninety six patients with mitral regurgitation, with Q-myocardial infarction (Q-MI) had been randomized to two groups. During six months after discharge, in the control group 1, of 46 patients, the standard therapy applied (clopidogrel, acetylsalicylic acid, nebivolol, perindopril). In the study group 2, of 50 patients, additionally torasemide was used. At baseline, in 3 and 6 months Holter ECG monitoring was performed.

**Results.** In the group 1 patients with mitral regurgitation post Q-MI, with the standard treatment, there was decrease of silent myocardial ischemia ( $3,6 \pm 0,5$  — baseline;  $3,3 \pm 0,5$  and  $3,1 \pm 0,3$  — in 3 and 6 months, respectively,  $p < 0,05$ ). They showed decrease of the duration of silent and anginal ischemia, depression of ST segment  $> 1$  mm, number of patients with supra- and ventricular extrasystoles ( $p > 0,05$ ) and increase of the number of anginal ischemia ( $2,1 \pm 0,4$  — baseline,  $2,2 \pm 0,2$  and  $2,3 \pm 0,1$  — in 3 and 6 months, respectively,  $p > 0,05$ ). In the group 2 patients, in 6 months of treatment there was decrease of number of silent ( $2,1 \pm 0,3$ ) ischemia episodes, duration of anginal ( $7,3 \pm 2,1$  min) and silent ( $4,3 \pm 1,2$  min) ischemia comparing to baseline

( $8,8 \pm 1,2$ ;  $10,6 \pm 2,7$  and  $8,8 \pm 1,2$  min — respectively,  $p < 0,05$ ). Also, they showed decrease of ST depression  $> 1$  mm episodes ( $1,2 \pm 0,2$  vs  $2,0 \pm 0,4$  mm at baseline) and relative values of the patients number with the registered supra- and ventricular extrasystoles (38% and 44%, respectively, versus 62% and 84% at baseline,  $p > 0,05$ ).

**Conclusion.** The usage of torasemide combination with standard treatment decreases the number of episodes, duration of silent and anginal myocardial ischemia, rate of registered supra- and ventricular extrasystoles in mitral regurgitation patients post Q-MI, comparing to separate standard treatment. Also, the rate of anginal ischemia episodes does not change in 3 and 6 months of standard treatment.

**Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 43–48**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-43-48>

**Key words:** myocardial infarction, mitral regurgitation, torasemide, electrocardiogram.

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health, Makhachkala, Russia.

Постинфарктный период характеризуется появлением различных нарушений ритма сердца, в том числе, жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Предпосылками для их возникновения являются разнообразные сочетания нарушений возбудимости и проводимости миокарда, обусловленные одновременным наличием постинфарктного рубца, возможностью периодической ишемии миокарда с их электрофизиологическими особенностями в сочетании с нейрогуморальными влияниями и метаболическими нарушениями; механической и клапанной дисфункцией сердца; дезадаптивным ремоделированием сердца [1].

В оценке электрической нестабильности сердца (ЭНС), эффективности проводимого лечения и прогноза течения ишемической болезни сердца (ИБС) в постинфарктном периоде необходимо учитывать результаты Холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМЭКГ), регистрирующие прогностически неблагоприятные болевые и безболевые эпизоды ишемии миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца [2]. Добавление антагонистов минералокортикоидов к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), включающей бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретики, способствует дополнительному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и симптомами ХСН. Считают, что благоприятные эффекты этого класса препаратов опосредованы замедлением прогрессирования фиброза миокарда [3].

В исследовании Kasama S, et al. (2006) добавление к лечению иАПФ торасемида препятствовало ремоделированию миокарда у пациентов с ХСН [4]. У них отмечены уменьшение конечного диастолического объема и тенденция к увеличению фракции выброса ЛЖ. Лечение торасемидом было ассоциировано с уменьшением количества одиночных монотопных, политопных и парных желудочковых экстрасистол [5].

Изучение эффективности и безопасности лечения торасемидом пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и развитием ишемической митральной регургитации (ИМР) будет способствовать расширению показаний применения этого препарата для профилактики ЭНС и развития ХСН.

Цель настоящего исследования — определить эффективность торасемида в изменении ЭНС у пациентов с ИМР в постинфарктном периоде.

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский

государственный медицинский университет» МЗ РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование вошли результаты полугодового динамического наблюдения на базе муниципальной поликлиники № 4 г. Махачкала и кардиологической клиники Дагестанского государственного медицинского университета за 96 больными, перенесшими Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ) в 2014-2016 гг. Его диагностировали на основании выявления маркера некроза миокарда тропонина I с использованием качественных тест-планшетов фирмы ACON (США) в сочетании с характерной для ишемического повреждения сердца клинической картиной, ЭКГ-данными (патологический зубец Q или комплекс QS; подъем сегмента RS-T  $\geq 0,2$  mV в двух грудных или  $\geq 0,1$  mV в стандартных отведениях; впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса), эхокардиографическими признаками (локальные акинез, гипокинез или асинергия миокарда ЛЖ).

Критерии включения пациентов в исследование: а) верифицированный Q-ИМ 15-18-дневной давности с ИМР: +, ++ или +++); б) возраст <70 лет; в) добровольное информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: а) повторный и не-Q-ИМ; б) фракция выброса ЛЖ <40%; в) сопутствующие хронические обструктивные болезни легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость; г) нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца; д) фибрилляция предсердий; е) клапанные пороки сердца; ж) частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 в 1 мин, з) невозможность проспективного наблюдения; и) участие в любом другом исследовании. Критерии исключения из исследования: а) появление побочных действий лекарственных препаратов; б) отказ от продолжения исследования и лечения; в) несоблюдение режима приема лекарственных препаратов.

В течение первых трех дней после выписки из стационара (15-18-й дни болезни) пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы в две группы, сопоставимые по полу, возрасту, курению, избыточной массе тела, фоновым и сопутствующим заболеваниям и различавшиеся характером последующего лечения (табл. 1).

В контрольной группе из 46 пациентов (1-я группа) применяли стандартную терапию, включавшую ацетилсалициловую кислоту — 100 мг/сут., клопидогрел — 75 мг/сут., небиволол — 5 мг/сут., периндоприл 5 мг/сут. и по показаниям — нитраты и другие препараты. Испытуемая группа из 50 пациентов (2-я группа) отличалась от контрольной лечением торасемидом в дозе 5 мг/сут. в дополнение к стандартной терапии. Суточные дозы препаратов в обеих группах

при необходимости титровали до достижения ЧСС в покое 50-65 в 1 мин и АД — 110/70-140/90 мм рт.ст. Лечение проводили в течение 6 мес. после выписки из стационара.

Дальнейший дизайн исследования предусматривал соблюдение медицинских рекомендаций по модификации образа жизни. Через три и шесть месяцев после профилактических мероприятий пациенты приглашались на контрольные визиты, во время которых оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики. Помимо оценки результатов общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин, глюкоза и креатинин крови) при каждом визите всем пациентам проводили ХМЭКГ с помощью компьютерной программы Инкарт (Кардиотехника, Санкт-Петербург). Пациенты вели дневник самоконтроля, который позволял отдельно оценивать болевую и безболевую ишемию миокарда. У каждого из них оценивали общую продолжительность эпизодов ишемии миокарда (по традиционным критериям), число и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, динамику ЧСС, нарушения ритма и проводимости. Для количественной характеристики изменений ЭКГ и нарушений сердечного ритма и проводимости рассчитывали 11 показателей, приведенных ниже в анализе полученных результатов.

В повторном обследовании через 6 мес. приняли участие 43 пациента первой и 46 — второй групп наблюдения. За весь период наблюдения посещение клиники прекратили пять пациентов (умер один, по другим причинам — четверо).

Полученные первичные данные подвергались математической обработке с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Выбор методов статистической обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Для сравнения двух незави-

**Таблица 1**  
Исходная клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп

Показатель	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=50)
Мужчины, %	76	80
Возраст, лет ( $M \pm m$ )	60,1 $\pm$ 2,3	58,7 $\pm$ 2,7
Продолжительность ИБС, лет ( $M \pm m$ )	5,2 $\pm$ 2,0	5,7 $\pm$ 1,9
Курение, %	56,1	53,3
АГ (всего), %	44,8	48,9
— 1-я ст.	19,3	15,2
— 2-я ст.	27,1	29,6
— 3-я ст.	3,8	5,1
Сахарный диабет, %	18,3	15,9
ИМТ, %		
— 25-30 кг/м <sup>2</sup>	39,6	43,4
— >30 кг/м <sup>2</sup>	6,5	8,2
Гиперхолестеринемия, %	62,1	67,3
Низкая физическая активность, %	40,2	38,7
Стенокардия, %		
— I-II ФК	63,3	59,8
— III-IV ФК	9,6	6,0
Аритмии (всего), %	26,7	24,9
Экстрасистолия, %	13,8	10,4
Инсульт, %	3,5	5,8

симых групп по одному признаку использовали U-критерий Манна-Уитни, для зависимых — t-критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Из таблицы 2 видно, что у пациентов 1-й группы с ИМР, перенесших Q-ИМ, в результате стандартной терапии произошли некоторые положительные сдвиги результатов ХМЭКГ. Так, статистически значимо уменьшилось число эпизодов безболевой ишемии миокарда через 3 и 6 мес. лечения ( $p < 0,05$ ). Длительность эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда, депрессия сегмента ST, а также число пациентов с наджелудочковыми и желудочковыми экстрасистолами уменьшились статистически не зна-

**Таблица 2**

**Динамика показателей ХМЭКГ в течение полугодового наблюдения у пациентов 1-й группы (n=46) с ИМР, перенесших Q-ИМ**

Показатель	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Эпизоды безболевой ишемии, n	3,6 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,5*	3,1 $\pm$ 0,3*
Эпизоды болевой ишемии, n	2,1 $\pm$ 0,4	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1
Длительность эпизодов безболевой ишемии, мин	8,9 $\pm$ 1,6	7,9 $\pm$ 1,4	6,9 $\pm$ 1,2
Длительность эпизодов болевой ишемии, мин	9,8 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,4	7,9 $\pm$ 1,1
Депрессия сегмента ST >1 мм	2,1 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,2
Наджелудочковая экстрасистолия >30/ч, n (%)	18 (39)	17 (37)	15 (33)
Желудочковая экстрасистолия >30/ч, n (%)	39 (85)	36 (78)	32 (70)

**Примечание:** \* — статистически значимые отличия от исходных показателей ( $p < 0,05$ )  $t \geq 2$ .

Таблица 3

**Динамика показателей ХМЭКГ в течение полугодового наблюдения у пациентов 2-й группы (n=50) с ИМР, перенесших Q-ИМ (M±m)**

Показатель	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Эпизоды безболевой ишемии, п	3,4±0,4*	2,9 ±0,4*	2,1±0,3*
Эпизоды болевой ишемии, п	2,2±0,3	1,4±0,3	1,1±0,2
Длительность безболевой ишемии, мин	8,8±1,2	7,3±1,1	4,3±1,2*
Длительность болевой ишемии, мин	10,6±2,7	8,3±2,4	7,3±2,1*
Депрессия сегмента ST >1 мм	2,0±0,4	1,4±0,4	1,2±0,2
Наджелудочковая экстрасистолия >30/ч, п (%)	31 (62)	26 (52)	19 (38)
Желудочковая экстрасистолия >30/ч, п (%)	42 (84)	29 (58)	22 (44)

**Примечание:** \* — статистически значимые отличия от исходных показателей (p<0,05) t≥2.

Таблица 4

**Сравнительная оценка показателей ХМЭКГ в течение полугодового наблюдения (M±m) у пациентов с ИМР, перенесших Q-ИМ**

Показатель	Исходно		Через 6 мес.	
	1-я (n=46)	2-я (n=50)	1-я (n=46)	2-я (n=50)
	1	2	1	2
Эпизоды безболевой ишемии, п	3,6±0,5	3,4±0,4*	3,1±0,3*	2,1±0,3*
Эпизоды болевой ишемии, п	2,1±0,4	2,2±0,3	2,3±0,1	1,1±0,2
Длительность безболевой ишемии, мин	8,9±1,6	8,8±1,2	6,9±1,2	4,3±1,2*
Длительность болевой ишемии, мин	9,8±1,2	10,6±2,7	7,9±1,1	7,3±2,1*
Депрессия сегмента ST >1 мм	2,1±0,4	2,0±0,4	1,6±0,2	1,2±0,2
Наджелудочковая экстрасистолия >30/ч, п (%)	18 (39)	31 (62)	15 (33)	19 (52)
Желудочковая экстрасистолия >30/ч, п (%)	39 (85)	42 (84)	32 (70)	22 (44)

**Примечание:** \* — статистически значимые отличия от исходных показателей (p<0,05) t≥2.

чимо (p>0,05). Эти изменения, по-видимому, обусловлены некоторой стабилизацией патологического процесса в сердце, характерной для части пациентов контрольной группы. В то же время, число эпизодов болевой ишемии миокарда незначительно увеличилось (p>0,05).

Иная картина наблюдалась (табл. 3) у пациентов, длительно лечившихся торасемидом в сочетании со стандартной терапией (2-я группа). У них статистически значимо снизились: число эпизодов безболевой, длительность болевой и безболевой ишемии миокарда (p<0,05). В то же время, уменьшение депрессии сегмента ST и числа регистрации наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии были статистически не значимы (p>0,05).

Из таблицы 4 видно, что статистически значимое уменьшение эпизодов безболевой ишемии миокарда через 6 мес. достигнуто в обеих группах (p<0,05). Во 2-й группе также наблюдалось статистически значимое уменьшение длительности безболевой и болевой ишемии миокарда (p<0,05). Уменьшение депрессии сегмента ST >1 мм, числа пациентов с наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, было статистически не значимым (p>0,05) в обеих группах лечения через 6 мес.

**Обсуждение**

Результаты исследований последних лет показали, что у большинства пациентов с Q-ИМ течение заболевания осложняется ИМР, которая часто приводит к развитию ХСН [6]. Медикаментозное лечение пациентов с ИМР, перенесших Q-ИМ, направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования клапанной дисфункции и ХСН, развития острой коронарной недостаточности и прогрессирования ИБС, ее осложнений нарушениями ритма и проводимости сердца. Ранними признаками этого являются эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, своевременной регистрации которых и поиску более эффективных медикаментозных комбинаций для их устранения посвящена данная работа.

Комплексное стандартное лечение пациентов с ИМР в постинфарктном периоде включает применение статинов, иАПФ, БАБ, антиагрегантов и при необходимости — нитратов [4]. Определенное место в предупреждении ИМР принадлежит торасемиду, который уменьшает объем циркулирующей крови и нагрузку на ЛЖ и митральный клапан [2]. Целесообразность его включения в состав медикаментозных сочетаний в период начала данного исследова-

ния была неопределенной, что побудило нас к сравнительному испытанию эффективности и безопасности стандартной терапии (1-я группа) и тораसेмида в сочетании со стандартной терапией (2-я группа). Предпочтение этому препарату среди других аналогов отдано с учетом его фармакодинамических особенностей, экономической целесообразности, эффективности, безопасности и доступности, что в целом определяет приверженность пациентов проводимому лечению.

Убедительно продемонстрировано, что добавление к стандартной терапии ХСН антагонистов альдостерона способствует дополнительному снижению общей и сердечно-сосудистой летальности у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и симптомами ХСН. Считают, что благоприятные эффекты этого класса препаратов опосредованы именно замедлением прогрессирования фиброза миокарда (Messaoudi S, et al., 2012). Торасемид по сравнению с фуросемидом имеет более длительное время полувыведения, длительное время действия и большую биодоступность [7]. Антифибротические эффекты торасемида у пациентов с ХСН могут быть объяснены его способностью влиять на различные этапы синтеза коллагена (подавление активности протеиназы коллагена I типа, уменьшение экспрессии лизил-оксидазы, замедление “сшивания” коллагена) [8].

Более эффективной оказалась комбинация торасемида со стандартным лечением, чем раздельное стандартное лечение, которая статистически значимо в большей степени уменьшила число эпизодов болевых и безболевых ишемий миокарда, частоту экстрасистолий в постинфарктном периоде. По данным других авторов, торасемид уменьшает риск внезапной сердечной смерти [9]. Стандартная терапия также уменьшала частоту регистрации эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИМР в постинфарктном периоде, но в меньшей степени, чем во 2-й группе.

Выявлена удовлетворительная переносимость лечения пролонгированной формой торасемида в сравнении с фуросемидом: частота зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) в группах составила 57% и 58%, соответственно, серьезных НЯ и смерти зарегистрировано не было. К частым НЯ (частота более 5%) относились синкопальные состояния (5,2%) у пациентов, получавших торасемид, и бронхит (5,1%) у пациентов, получавших фуросемид. НЯ, ассоциированные с проводимым лечением, зарегистрированы у восьми пациентов, получавших торасемид (сахарный диабет, гиперурикемия, гипокалиемия, головокружение, обморок, боли в животе, астения и артериальная гипотония), и у пяти

пациентов, получавших фуросемид (нарушение равновесия, головокружение, артрит, учащенное мочеиспускание и артериальная гипотония) [10]. В нашем исследовании у трех пациентов имела место артериальная гипотензия и у двоих — головокружения, которые прошли после уменьшения дозы препарата до 2,5 мг/сут.

Результаты российского многоцентрового рандомизированного исследования ДУЭЛЬ-ХСН (2011) показали, что лечение торасемидом было ассоциировано с большей скоростью достижения компенсации состояния при ХСН II-IV ФК и большей безопасностью (частота развития гипокалиемии была ниже на фоне лечения торасемидом) [11].

Учитывая всё вышесказанное, представители медицинского сообщества отмечают необходимость перемещения акцента применения петлевых диуретиков при ХСН с фуросемида на торасемид [12]. Изучение эффективности и безопасности торасемида у отдельных категорий пациентов, в частности, у пациентов с перенесённым ИМ и развитием ИМР и ХСН, будет способствовать расширению области применения этого препарата и снижению заболеваемости и смертности пациентов.

Наши данные свидетельствуют о том, что под влиянием длительного полугодового лечения сочетанием торасемида со стандартным лечением происходит существенное уменьшение степени ишемии миокарда, что способствует повышению его электрической стабильности. Об этом можно судить по уменьшению частоты регистрации экстрасистолии.

**Ограничения исследования:** малое число наблюдений и экспериментов и необходимость сочетанного использования торасемида с периндоприлом, аспирином и небивололом в постинфарктном периоде у пациентов с ИМР, что затрудняет оценку эффективности влияния самого торасемида.

### Заключение

1. Использование сочетания торасемида со стандартным лечением уменьшает частоту эпизодов, длительность безболевой и болевой ишемии миокарда у пациентов с ИМР, перенесших Q-ИМ, по сравнению с раздельным применением стандартного лечения. В то же время, частота эпизодов болевой ишемии миокарда не меняется через три и шесть месяцев стандартного лечения.

2. Сочетанное применение торасемида и стандартного лечения в течение шести месяцев постинфарктного периода способствует уменьшению числа пациентов с наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией (38% и 44%, соответственно, против 62% и 84% исходно,  $p > 0,05$ ).

## Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation 2012. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215.
2. Islamova UA, Gafurova RM, Abdullaev AA, et al. Holter electrocardiograms monitoring and treatment effectiveness control in patients after myocardial infarction. *Russian J Cardiol* 2010; 6: 23-7. (In Russ.) Исламова У.А., Гафурова Р.М., Абдуллаев А.А. и др. Роль Холтеровского мониторирования электрокардиограммы в контроле эффективности лечения пациентов в постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал* 2010; 6: 23-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2010-6-23-27.
3. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350: 266-72. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.038.
4. Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1434-40. DOI: 10.1136/hrt.2005.079764.
5. Shugushev HH, Gaeva AA. Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure complicating ischemic heart disease: comparative nonrandomized study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6 (4): 513-7. (In Russ.) Шугушев Х.Х., Гаева А.А. Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. *РФК* 2010; 6 (4): 513-7. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-513-517.
6. Amigoni M, Meris A, Thune J, et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J* 2007; 28 (3): 326-33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl464.
7. Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R, et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e73737. DOI: 10.1371/journal.pone.0073737.
8. López B, Querejeta R, González A, et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009; 53 (2): 236-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125278.
9. Zhiron IV, Goryunova TV, Osmolovskaya YuF, et al. Prolonged-release Torasemide in patients with chronic heart failure. *Effective Pharmacotherapy* 2014; 25 (3): 18-23. (In Russ.) Жиров И.В., Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф. и др. Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Эффективная фармакотерапия* 2014; 25 (3): 18-23.
10. The TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther* 2011; 33 (9): 1204-13. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.08.006.
11. Mareev Yu, Vygodin VA, Belenkov YuN. Diuretic therapy with effective doses of oral diuretics torasemide (Diuver) and furosemide in the treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure (DUEL-CHF). *Heart Failure* 2011; 1: 3-10. (In Russ.) Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диуввер) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Сердечная недостаточность* 2011; 1: 3-10.
12. Gordeev IG, Taratukhin EO, Baykova OA. Loop diuretic torasemid in the treatment of arterial hypertension. *Therapy* 2016; 2: 59-64. (In Russ.) Гордеев И.Г., Таратухин Е.О., Байкова О.А. Место диуретика торасемида в лечении артериальной гипертензии. *Терапия* 2016; 2: 59-64.

## CLOPIDOGREL RESPONSE IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS WITH CYP2Y12\*2 AND CYP2Y12\*3 POLYMORPHISMS

Rahmatini R.<sup>1\*</sup>, Aliska G.<sup>1</sup>, Syafri M.<sup>2</sup>, Achyar A.<sup>3</sup>

**Aim.** This study aimed to look at the characteristics of the P2Y12 reactivity unit (PRU) in 30 Minang acute coronary syndrome (ACS) patients in Dr. M. Djamil Hospital, Padang, Indonesia.

**Material and methods.** This research was a cross-sectional study conducted in September 2016. The effectiveness of clopidogrel on platelet reactivity was identified through examination of PRU values using VerifyNow<sup>®</sup> with a cut-off point of 208. From the PRU values, it can be classified whether patients were resistant or responsive.

**Results.** This study shows that 30 patients with ACS who received clopidogrel, 24 patients (80%) were male and 6 female patients (20%). Hypertension was the greatest risk factor for the coronary arterial disease. A total of 11 patients (36,77%) were resistant and 19 patients (63,33%) were responsive to clopidogrel. About 46,67% patients were extensive metabolizers. PRU of these patients were lower than intermediate and poor metabolizers.

**Conclusion.** ACS patients with functional loss of CYP2C19 activity have lower platelet activity when treated with clopidogrel. Routine CYP2C19 and PRU testing may be warranted. Further research is needed with a larger number of patients to investigate the pharmacogenetic profile of CYP2C19 and the cause of clopidogrel resistance in Minang patients.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 49–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-49-53>

**Key words:** acute coronary syndrome, clopidogrel, CYP2C19 polymorphism, PRU.

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Therapeutic, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang; <sup>2</sup>Department of Cardiology and Vascular Medicine Dr. M. Djamil Hospital and Faculty of Medicine, Andalas University, Padang; <sup>3</sup>Biomedical Laboratory, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang, Indonesia.

\*Corresponding author: Rahmatini R., Department of Pharmacology and Therapeutic, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang, Indonesia. [fk.unand.rahmatini@gmail.com](mailto:fk.unand.rahmatini@gmail.com)

ACS — acute coronary syndrome, CAD — coronary artery disease, CVCU — cardiovascular care unit, LD — loading dose, LMICs — low and middle-income countries, PCI — percutaneous coronary intervention, PRU — P2Y12 reactivity unit.

Рукопись получена 26.12.2017

Рецензия получена 08.02.2018

Принята к публикации 21.02.2018

## ОТВЕТ НА КЛОПИДОГРЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ПОЛИМОРФИЗМАМИ CYP2Y12\*2 И CYP2Y12\*3

Rahmatini R.<sup>1\*</sup>, Aliska G.<sup>1</sup>, Syafri M.<sup>2</sup>, Achyar A.<sup>3</sup>

**Цель.** Оценить характеристики реактивности тромбоцитов по P2Y12 у 30 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на территории Минанг в стационаре доктора М. Джамил в Паданге, Индонезия.

**Материал и методы.** Исследование было кросс-секционным, в сентябре 2016 года. Эффективность клопидогрела во влиянии на реактивность тромбоцитов оценивалась при помощи VerifyNow<sup>®</sup> с порогом 208 единиц P2Y12-реактивности. По величине этого показателя можно оценить наличие ответа или резистентности у пациента.

**Результаты.** Среди 30 получавших клопидогрел пациентов 24 (80%) были мужского пола. Самым важным фактором риска ОКС была гипертензия. Среди пациентов 11 (36,77%) были резистентны и 19 (63,33%) отвечали на клопидогрел. Около 46,67% имели экстенсивную метаболическую активность. Реактивность по P2Y12 была ниже, чем при промежуточном и плохом метаболизме.

**Заключение.** Пациенты с ОКС и функциональной недостаточностью CYP2C19 имеют сниженную активность тромбоцитов, когда получают клопидогрел.

Рекомендуется рутинное тестирование CYP2C19 и реактивности по P2Y12. Нужны дополнительные исследования с большим количеством пациентов для оценки фармакогенетического профиля CYP2C19 и причин резистентности к клопидогрелу в Минанге.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 49–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-49-53>

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, клопидогрел, CYP2C19 полиморфизм, P2Y12.

<sup>1</sup>Отделение фармакологии и терапии, Медицинский факультет, Университет Андалас, Паданг; <sup>2</sup>Отделение кардиологии и сосудистой медицины больницы д-ра М. Джамил и медицинского факультета, Университет Андалас, Паданг; <sup>3</sup>Биомедицинская лаборатория, Медицинский факультет, Университет Андалас, Паданг, Индонезия.

Ischemic heart disease is the leading cause of death and disability in the world with a fairly high portion coming from low and middle-income countries (LMICs). Deaths due to ischemic heart disease and acute coronary syndrome (ACS) appear at a younger age in LMICs countries compared with high-income countries, often occurring during the productive years [1]. Data from the Jakarta Cardiovascular Study in 2008 at the Heart Hospital Harapan Kita shows the prevalence of myocardial

infarction at 5,29%–4,12% and 7,6% in women and men, respectively. Over the past seven years, the prevalence of myocardial infarction has increased by 4,09% or an average of 0,6% per year [2].

Clopidogrel is an irreversible inhibitor of the platelet P2Y12 adenosine diphosphate receptor, which is the standard drug therapy in the management of ACSs and in patients who will be undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [3–5]. Clopidogrel combined with

aspirin is effective in preventing thrombosis of blood vessels repeatedly, for example, myocardial infarction and stroke. A member of the thienopyridine class of drugs, clopidogrel is administered in the form of a prodrug that must undergo biotransformation in the liver to become the active metabolite (R130964) in order to inhibit platelet aggregation. Approximately 85% of clopidogrel given orally and absorbed by the gastrointestinal tract undergoes hydrolysis by acetylcholinesterase and inactivated by the enzyme. Only about 15% is metabolized in the liver via oxidation to produce the active form [3, 4].

CYP2C19 is the major enzyme in the biotransformation of clopidogrel. Genetic variations in this enzyme may affect clopidogrel activation and slow down the barriers of platelets during clopidogrel therapy [3]. Currently, there is no data about CYP2C19 polymorphism in Indonesian populations, especially ethnic Minang. This study aimed to obtain data regarding enzyme CYP2C19 polymorphisms in ethnic Minang. These were assessed by studying the P2Y12 platelet activity through assessing P2Y12 Reactivity Unit (PRU) in the blood of sampled individuals who had received clopidogrel. Knowledge of CYP2C19 polymorphisms in particular populations should be helpful guides for antiplatelet therapy in patients with the ACS.

#### Material and methods

**Subjects.** Our sample population was 30 patients with diagnosed ACS who received clopidogrel for the prevention of ischemic stroke in September 2016. This research is an observational study conducted prospectively in patients with ACSs who received clopidogrel therapy. This research was conducted in ward cardiology, cardiovascular care unit (CVCU), Biomedical Laboratory and Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, Andalas University, from August to November 2016.

The inclusion criteria of the subject are patients with a diagnosis of ACSs, male or female, age 18-65 years. Exclusion criteria are pregnancy, liver dysfunction, creatinine clearance <30 ml/min. Informed consent was obtained from each patient before study enrollment, and the study protocol was approved by the committee on ethics of Faculty of Medicine, Andalas University in Padang, Indonesia.

**Data collection technique.** Data were collected from medical records of all outpatient and inpatient Section Cardiovascular RSMD receiving clopidogrel therapy. The patient record data taken included characteristics/demographic data (name, age, sex, weight, date of entry into care, medical record numbers), the results of anamnesis, physical examination, the results of initial laboratory examination, diagnosis and treatment of patients. The above data were used for the selection of research subjects.

Examination of genetic polymorphisms and PRU done using blood samples from patients. Blood samples were taken in patients who have been using clopidogrel loading

dose (LD) and action PCI. Blood samples were taken at 48 hours after the loading dose. Blood samples were centrifuged to obtain blood plasma. Plasma is stored at a temperature of minus 20° C until the sample size is met. Genomic DNA extractions from whole blood for PCR were carried out simultaneously after all samples collected. Polymorphism data obtained from PCR were performed in Biomedical Laboratory Faculty of Medicine, Andalas University.

Data on PRU values were obtained from examinations conducted at the central laboratory of Dr. M. Djamil hospital, Padang. Examination of platelet reactivity was performed within four hours from blood sampling. Examination of clopidogrel inhibitory activity against P2Y12 receptor (P2Y12 reactivity unit) was measured by using VerifyNow<sup>®</sup> software and was performed at the cardiovascular ward, Dr. M. Djamil hospital.

**Examination of genetic polymorphisms.** Genomic DNA was extracted from frozen anti-coagulated whole blood samples from each of the 30 subjects using a GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, catalog number GF-BD-050) according to the manufacturer's instructions. Genomic DNA concentration and purity was quantified in duplicate using NanoDrop spectrophotometer. DNA samples were stored at -20° C.

Examination of CYP2C19 polymorphisms used the polymerase chain reaction (PCR) followed by DNA sequencing. CYP2C19 exon 5 was amplified for detection from the CYP2C19\*2 allele (rs4244285 G>A) using primer 2C19Ex5U (5'-CAGAGCTTGGCATATTGTATC-3') and 2C19Ex5L (5'-GTAAACACACA ACTAGTCAATG-3'), while CYP2C19 exon 4 was amplified for detection from the CYP2C19\*3 allele (rs4986893 G>A) using primer 2C19Ex4U (5'-TAT GAA GTG TTT TAT ATC TAA TGT TTA CTC A-3') and 2C19Ex4L (5'-ACT TCA GGG CTT GGT CAA TAT AGA-3'). The primers were adopted from Hersberger, et al. [6].

CYP2C19\*2 PCR reactions were performed in a 25 µl total volume that contained 400 nM primer 2C19Ex5U and 400 nM primer 2C19Ex5L (synthesized by Integrated DNA Technologies, Singapore), 1x GoTaq Green Master mix (Promega, catalog number M7122), and 2 µl DNA template. The cycling conditions were initial denaturation at 95° C for 3 minutes followed by 35 cycles of denaturation at 95° C for 30 seconds, annealing at 58° C for 30 seconds and extension at 72° C for 30 seconds, and followed by final extension at 72° C for 5 minutes, using T100 thermocycler (Bio-Rad, USA). The reaction of CYP2C19\*3 PCR also performed in different PCR tube with the same reaction above except the primer, 300 nM primer 2C19Ex4U and 300 nM primer 2C19Ex4L, and the annealing temperature was 60° C. A total of 5 µl of each PCR product was separated and visualized by 1,5% agarose gel staining with GelRed (Biotium). CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 PCR product sizes were 321 bp and 309 bp, respectively. The remained PCR products were

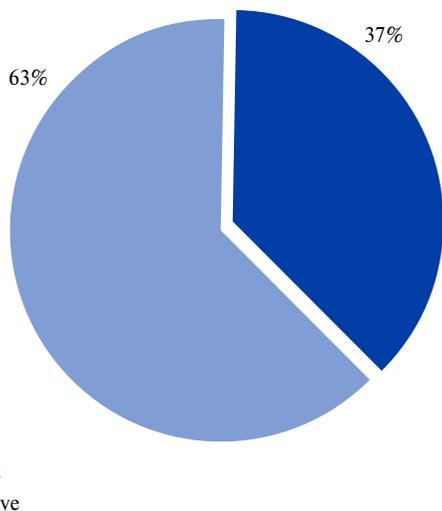


Fig. 1. Value PRU based on the cut-off point.

washed using 3M sodium acetate and chilled with absolute ethanol.

The purified PCR products were sent for sequencing using a Sanger DNA sequencing method to Macrogen, Inc., South Korea. Then the DNA sequences were analyzed using Geneious 7.0.6 bioinformatics software. The results were classified as the extensive, intermediate, and poor metabolizer. The extensive metabolizer was defined as a patient who had a homozygous wild-type genotype (*CYP2C19*\*1/\*1). The intermediate metabolizer was defined as a patient who had a heterozygous genotype with at least one *CYP2C19*\*1 allele (*CYP2C19*\*1/\*2 or \*1/\*3), and a poor metabolizer was classified as a patient who had a homozygous (*CYP2C19*\*2/\*2 or \*3/\*3) or heterozygous (*CYP2C19*\*2/\*3) genotype with a mutant allele [7].

**Statistical analysis.** Basic characteristic data were presented with descriptive statistics. The Shapiro-Wilk test was used to test for normal distribution. The relationship between *CYP2C19* metabolizers with PRU values was assessed using the Kruskal-Wallis One-Way ANOVA on ranks. Results are considered significant when  $p < 0,05$ . Quantitative data collected was processed and analyzed using SPSS version 17.0.

**Results**

We enrolled 30 patients with ACS who were treated at the Dr. M. Djamil hospital who met the inclusion criteria and had signed an informed consent. The age range was 38-75 years, with a mean age of 57,30 years. A total of 80% of the subjects were male, and 20% female. Almost all patients had risk factors for coronary artery disease (CAD) with only one patient without any risk factors. Smoking and hypertension were the biggest risk factors of CAD (56,67%) for the subject of the study, followed by diabetes mellitus, dyslipidemia and menopause (Tab. 1).

Table 1

Baseline characteristics of patients

Variable	Patients (n=30)
Age, year, mean±SD	57,30±
Sex	
Male	24/30 (80%)
Female	6/30 (20%)
Risk factors	
Yes	29/30 (96,67%)
No	1/30 ( 3,33% )
Smokers	
Yes	17/30 (56,67%)
No	13/30 (43,33%)
Hypertension	
Yes	17/30 (56,67%)
No	13/30 (43,33%)
Diabetes Mellitus	
Yes	4/30 (13,33%)
No	26/30 (86,67%)
Dyslipidemia	
Yes	3/30 (10%)
No	27/30 (90%)
Menopause	
Yes	4/30 (13,33%)
No	26/30 (86,67%)

Table 2

Overview of *CYP2C19* sequencing

Phenotype of gene <i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i> *2 (n/%)	<i>CYP2C19</i> *3 (n/%)
Wild type	16/53,33	27/90
Heterozygous Mutant	11/36,67	2/6,7
Homozygous Mutant	3/10	1/3,3

Results from the PRU testing indicated 63,3% of the study subjects with PRU values <208 were classified as responsive patients, and 36,7% of the study subjects with PRU values >208 patients were classified as resistant (Fig. 1). Results from the sequencing of alleles *CYP2C19*\*2 and *CYP2C19*\*3 showed that the proportion of wild-type patients is still high. Although some patients were homozygous mutant.

**Discussion**

Among of the research subjects only one was aged under 40 years. There are various risk factors that facilitate the occurrence of ischemic heart disease. Most patients with ACS have an acute manifestation of coronary artery plaque, atheromatous tear, or rupture. This situation is followed by a process of platelet aggregation and activation of the coagulation pathway, forming a platelet-rich thrombus. This thrombus can clog a coronary artery, either totally or partially. Some extrinsic factors such as fever,

Table 3

## Patient characteristics according to CYP2C19 metabolizer subgroup

	Extensive	Intermediate	Poor
Number of patients	14 (46,7)	12 (40,0)	4 (13,3)
Male sex	11	9	4
Age	54,4±9	59,0±7,9	62,5±7,7
Smoker	6	9	2
Hypertension	10	5	2
Diabetes Mellitus	2	1	1
Dyslipidemia	1	1	1

Table 4

## PRU value among CYP2C19 metabolizer subgroup

	Extensive	Intermediate	Poor	p-value
PRU	157±66	170±79	184±91	0,431

anemia, thyrotoxicosis, hypotension, tachycardia can trigger the occurrence of ACS in patients who already have plaque atherosclerosis [8]. In accordance with the literature, patients with acute coronary syndromes were primarily male. This study also found almost all subjects had other risk factors such as diabetes, hypertension, dyslipidemia and menopause. Clopidogrel resistance is a condition in which clopidogrel is less effective in certain patients [9]. This study found 37% of subjects had clopidogrel resistance (Fig. 1). Patients with clopidogrel resistance are at risk of serious complications, which are sometimes fatal. These patients may experience a heart attack or stroke caused by abnormal blood clot formation. Stents can cause blood clots (thrombosis) that can block blood flow.

This study found that 63% of the subjects were still responsive to clopidogrel, based on PRU value. This result was in line with the results from sequencing the CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 exons, which showed that the number of wild-type alleles was much higher than that the mutant alleles (homozygous and heterozygous) in the subject population (Tab. 2). This showed the genetic variants that modulate the absorption and metabolism of clopidogrel could also impact on clopidogrel response [9, 10]. A point mutation in CYP2C19 gene could lead to a defective or nonfunctional protein, or inactive enzyme, resulting in the lack of ability to metabolize clopidogrel into an active metabolite [7].

About 46,7% patients were extensive metabolizers (Tab. 3). Similar to the results seen by Gonzalez, et al. 45% of carotid artery stenting patients were extensive metabolizers [4]. Baseline PRU was significantly higher among intermediate-poor metabolizers compared with

ultra-rapid or extensive metabolizers. In our patients, PRUs among intermediate-poor metabolizers were higher than extensive metabolizers but not significant (Tab. 4). Subraja et al. found a higher proportion of extensive metabolizers (62,3%) among cerebrovascular patients [11]. Lee, et al. found that extensive metabolizers had significantly lower PRU than intermediate-poor metabolizers [12]. Poor metabolizers should not be treated with clopidogrel [13]. Determination of CYP2C19 polymorphism could increase the effectiveness of antithrombotic therapy.

Our study has some important limitations. It is a single-center study with a small number of patients. It is advisable in future studies to involve a greater number of subjects so that it is more representative of the population. The need remains for examination of plasma levels of clopidogrel to determine the effects of polymorphisms of genes encoding the metabolism and absorption is the reduction in plasma levels of clopidogrel so that correlations between genetic polymorphisms with drug levels in the blood can be assessed.

### Conclusion

ACS patients with functional loss of CYP2C19 activity have lower platelet activity when treated with clopidogrel. Routine CYP2C19 and PRU testing may be warranted. Further research is needed with a larger number of patients to investigate the pharmacogenetic profile of CYP2C19 and the cause of clopidogrel resistance in Minang patients.

### Conflict of Interest

Authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res* 2014; 114 (12): 1959-75.
2. Melati R, Basuki E, Setianto B. Relationship between job strain and myocardial infarction in the national cardiovascular patient center. *J Kardiol Ind* 2008; 29 (1): 12-9.
3. Ogawa H, Isshiki T, Kimura T, et al. Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *J Cardiol* 2016; 68 (1): 29-36.
4. González A, Moniche F, Cayuela A, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the platelet response to clopidogrel and influence on the effect of high versus standard dose clopidogrel in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51 (2): 175-86.
5. Rehman KU, Akhtar T, Sabar MF, et al. Allele frequency distribution of CYP2C19\*2 allelic variants associated with clopidogrel resistance in cardiac patients. *Exp Ther Med* 2015; 10 (1): 309-15.
6. Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, et al. Two single-tube tetra-primer assays to detect the CYP2C19\*2 and \*3 alleles of S-mephenytoin hydroxylase. *Clin Chem* 2001; 47 (4): 772-4.
7. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med* 2013; 6: 85-91.
8. Indonesian Heart Association. Pedoman tatalaksana sindrome koroner akut. Centra Communications; 2015. p.11-35.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart Journal* 2011; 32 (23): 2999-3054.
10. Zehnder JL. Drugs used in disorders of coagulation. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th ed. Singapore: McGraw-Hill, 2009: p.598-99.
11. Subraja K, Dkhar SA, Priyadharsini R, et al. Genetic polymorphisms of CYP2C19 influences the response to clopidogrel in ischemic heart disease patients in the South Indian Tamilian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (3): 415-22.
12. Lee JB, Lee KA, Lee KY. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with reduced clopidogrel response in cerebrovascular disease. *Yonsei Med Journal* 2011; 52 (5): 734-8.
13. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium. clinical pharmacogenetics consortium implementation guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94 (3): 317-23.

**СИНДРОМ БАРТА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА**Мельник О. В.<sup>1</sup>, Лоевец Т. С.<sup>1</sup>, Вершинина Т. Л.<sup>1</sup>, Гудкова А. Я.<sup>1,2</sup>, Фомичева Ю. В.<sup>1</sup>, Костарева А. А.<sup>1</sup>, Первунина Т. М.<sup>1</sup>, Васичкина Е. С.<sup>1</sup>

Синдром Барта — X-сцепленное наследственное рецессивное заболевание, с распространенностью 1:300000 — 1:400000 живорожденных, обусловленное мутациями в гене *TAZ*; проявляющееся дилатационной кардиомиопатией, нейтропенией, проксимальной миопатией, задержкой физического и моторного развития. В статье представлен клинический случай синдрома Барта, подтвержденного посредством таргетного секвенирования гена *TAZ*, у мальчика первого года жизни, дебютировавшего в 3-месячном возрасте эпизодом инфекционного заболевания и дилатационной кардиомиопатией, с отягощенным семейным анамнезом по внезапной смерти на фоне инфекционного заболевания внучатого дяди пробанда. В динамике пациент демонстрировал задержку моторного развития, отставание по массо-ростовым показателям (<3 процентиля), персистирующую абсолютную нейтропению, стабильно высокие уровни кардиоспецифических ферментов, NT-proBNP, симптомы тяжелой сердечной недостаточности с последующим летальным исходом в возрасте 12 месяцев от внезапной смерти на фоне эпизода инфекционного заболевания. Показана мультидисциплинарность проблемы, необходимость четкого понимания практикующими врачами особенностей клинической картины и течения данной нозологии в условиях отсутствия специфической патогенетической терапии, повышенного риска внезапной смерти у данной когорты пациентов, высокой вероятности прогрессирования сердечной недостаточности на фоне инфекционного процесса.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 54–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-54-59>

**Ключевые слова:** синдром Барта, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокард, внезапная смерть, нейтропения, миопатия.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мельник О. В.\* — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории хирургии врожденной и наследственной патологии Института перинатологии и педиатрии, Лоевец Т. С. — врач отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, Вершинина Т. Л. — зав. отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, Гудкова А. Я. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. Г. Ф. Ланга, Фомичева Ю. В. — врач-лабораторный генетик центральной клинко-диагностической лаборатории, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, Первунина Т. М. — к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, Васичкина Е. С. — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией детской аритмологии Института перинатологии и педиатрии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [orangelove@yandex.ru](mailto:orangelove@yandex.ru)

ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно диастолический размер левого желудочка, КФК-МВ — креатинфосфокиназа миоглобиновая фракция, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.02.2018

Рецензия получена 04.03.2018

Принята к публикации 07.03.2018

**BARTH SYNDROME IN PRACTICE OF CARDIOLOGY**Melnik O. V.<sup>1</sup>, Loevets T. S.<sup>1</sup>, Vershinina T. L.<sup>1</sup>, Gudkova A. Ya.<sup>1,2</sup>, Fomicheva Yu. V.<sup>1</sup>, Kostareva A. A.<sup>1</sup>, Pervunina T. M.<sup>1</sup>, Vasichkina E. S.<sup>1</sup>

Barth syndrome is an X-bound inherited recessive disorder with the prevalence 1:300000 — 1:400000 of live born, caused by mutations in the gene *TAZ*; manifesting with dilation cardiomyopathy, neutropenia, proximal myopathy, delayed physical and motoric development. In the article, a clinical case provided of the Barth syndrome, confirmed by target sequencing of *TAZ* gene in a boy of 1st year of life, presented in 3 months age by an episode of infectious disease and dilation cardiomyopathy, with family anamnesis of sudden death at the moment of infectious disease in the grand uncle of proband. In dynamics, the patient showed delayed motoric development, as the delay in mass and height (<3 percentile), persistent absolute neutropenia, stable high levels of cardiospecific enzymes, NT-proBNP, symptoms of severe heart failure with following fatal outcome at age of 12 months from sudden death during an episode of infectious disease. The multidisciplinary presented, as the necessity for clear understanding by practitioners of the specifics

of the disease course and absence of specific pathogenetic therapy, of high sudden death risk, high probability of progression of heart failure at the background of infection.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 54–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-54-59>

**Key words:** Barth syndrome, dilation cardiomyopathy, non-compaction myocardium, sudden death, neutropenia, myopathy.

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Среди мультисистемных заболеваний, в структуре которых поражение сердца и синдром сердечной недостаточности имеют ведущее значение, заболевания нейромышечной системы и нарушения обмена занимают ключевое место. При этом, спектр таких заболеваний существенно различается в детском и взрослом возрасте, что в сочетании с редкостью и полиморфностью клинической картины делает

данную нозологию крайне непростой в диагностическом плане. При дебюте нарушений ритма и сердечной недостаточности в рамках мультисистемной патологии у взрослых прежде всего необходимо исключать системный наследственный или AL-амилоидоз, гемохроматоз, атаксию Фридрейха или различные варианты миодистрофий, в то время как при дебюте заболевания в детском возрасте спектр забо-

Основные клинические проявления синдрома Барта

Симптом	Детальное описание
Кардиомиопатия (70-90%), которая как правило манифестирует на первом году жизни (чаще в первые 6 мес.)	Дилатационная кардиомиопатия (может быть с эндокардиальным фиброэластозом) и некомпактный миокард левого желудочка — самые частые формы кардиомиопатии у пациентов, однако, встречаются и гипертрофические варианты.
Нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов <0,5×10 <sup>9</sup> /л является прогностически неблагоприятным признаком)	Повышенная восприимчивость к бактериальным агентам, выражающаяся в рецидивирующих афтозных язвочках, периаанальном дерматите, рецидивирующих гнойных инфекциях, бактериальных пневмониях, лихорадках, септицемии.
Скелетная миопатия	Имеет проксимальный непрогрессирующий характер (мышечная слабость, выраженная утомляемость, вялость, снижение толерантности к физическим нагрузкам). Задержка моторного развития.
Задержка роста и темповых прибавок массы тела	Костный возраст в препубертатный период отстает от паспортного на 1-2 года. Проблемы вскармливания, обусловленные трудностями проглатывания твёрдой пищи, рвотными позывами, эпизодическая или хроническая диарея.
Лицевой дисморфизм	Круглое лицо с полными щеками, глубоко посаженные глаза, большие уши. С возрастом признаки нивелируются, однако ушные раковины ротируются и приобретают вид оттопыренных.
Лёгкие когнитивные нарушения	Умеренное отставание в учёбе, дефицит внимания, зрительного и слухового восприятия.
Метаболические нарушения	Увеличение уровня 3-метилглутаконовой кислоты в моче в 5-20 раз. Транзиторный лактат-ацидоз. Снижение уровня аргинина и карнитина в плазме, преальбумина, липопротеинов низкой плотности, холестерина, глюкозы, повышение активности сывороточных трансаминаз, гипераммониемия, повышенный уровень креатинкиназы.

леваний гораздо шире и может включать в себя как врожденные нарушения обмена и метаболизма (болезнь Гоше, болезнь Данон), врожденные миопатии и миодистрофии, так и митохондриальные заболевания и врожденные синдромы из группы патологий RAS (“РАСОпатий” — синдром Нунан, синдром LEOPARD, синдром Костелло) [1]. Поскольку большинство из перечисленных выше наследственных заболеваний относятся к группе орфанной патологии и нечасто встречаются в рутинной клинической практике, их диагностика представляет собой определённые сложности. В то же время, точная постановка диагноза именно при мультисистемных заболеваниях может определять врачебную тактику в отношении патологии сердца, возможности применения высокотехнологичных методов лечения, в том числе, трансплантации сердца, ферментзаместительной терапии или химиотерапии.

Одним из примеров таких мультисистемных заболеваний является синдром Барта, который впервые был описан врачом Питером Бартом относительно недавно — в 1983г в виде классической триады признаков — кардиомиопатия, миопатия и нейтропения [2].

Синдром Барта (OMIM#302060) представляет собой X-сцепленное наследственное рецессивное заболевание с распространенностью 1:300000 — 1:400000 живорождённых (ORPHA:111) и обусловлен мутациями в гене *TAZ* (OMIM#300394), локализованном на длинном плече X хромосомы (Xq28) [3]. Ген *TAZ* кодирует белок тафазин, представляющий собой ацилтрансферазу, вовлечённую в ремоделирование кардиолипина — основного фосфолипида внутренней мембраны митохондрий. В результате мутаций в гене *TAZ* нарушается структура митохондриальной

мембраны и функции ферментов дыхательной цепи. Клиническая картина синдрома крайне гетерогенна и вариативна (табл. 1), в том числе внутри одной семьи. Чётких корреляций генотипа и фенотипа при данном заболевании выявить не удаётся [4, 5].

Случаи неполного фенотипа обуславливают диагностические трудности, в связи с чем спектр генетической патологии, составляющей дифференциальный диагноз при неполном симптомокомплексе синдрома Барта огромен: от дилатационной кардиомиопатии и некомпактного миокарда левого желудочка, мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, миодистрофии Бекера, синдрома Нунан до митохондриальных заболеваний, циклической и идиопатической нейтропении. Интересно, что синдром Барта первоначально был описан как митохондриальное заболевание и прогноз при данной патологии расценивался как крайне неблагоприятный с высокой смертностью. Однако в настоящее время установлено, что синдром отличается от классических митохондриальных заболеваний более лёгким течением миопатии, имеющей непрогрессирующий проксимальный характер, нетяжёлыми нарушениями нейро-когнитивных функций, хорошим ответом синдрома сердечной недостаточности на стандартную терапию и положительными периодами стабилизации [6-9]. Сердечная недостаточность и осложнения со стороны сердца представляют собой основную группу жизнеугрожающих состояний, тогда как вторыми по частоте являются рецидивирующие инфекции [10]. Вопреки классическим митохондриальным заболеваниям, имеющим крайне неблагоприятный прогноз и являющимся прямым противопоказанием к трансплантации сердца, проведение транспланта-

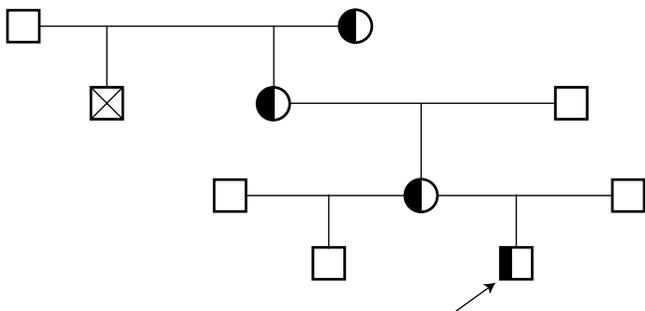


Рис. 1. Родословная.

ции сердца у пациентов с синдромом Барта возможно, в литературе имеется несколько клинических описаний успешного применения высокотехнологичных методов лечения при данном заболевании. Ряд авторов отмечают увеличение выживаемости пациентов, рождённых после 2000г до 70%, по сравнению с 20% выживаемостью среди мальчиков, рождённых до 2000г [6]. В данной работе нами представлен клинический случай синдрома Барта, являющийся примером своевременной постановки диагноза, основанного на типичной клинической картине заболевания и анализе генетических и лабораторных данных.

### Клиническое наблюдение

Пациент мальчик 3 мес. был экстренно госпитализирован в реанимационное отделение детской городской больницы с симптомами тяжелой сердечной недостаточности (выраженная слабость, вялость, одышка, олигурия, отказ от кормления, гепатомегалия) и высокой температурой. При эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено расширение левых отделов сердца (конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 45 мм, z-score 11,33), снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса (ФВ) 25%), гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 10 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) 9 мм, z-score 8,86) митральная недостаточность 2-3 степени, повышенная трабекулярность миокарда. По лабораторным данным, отмечалось повышение уровня миоглобиновой фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) до 30 Ед./л. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрированы выраженные нарушения процессов реполяризации. На рентгенограмме органов грудной клетки визуализировались признаки двусторонней пневмонии с ателектазом верхней доли левого легкого, правосторонний гидроторакс. У пациента был заподозрен острый инфекционный миокардит. По тяжести состояния ребенок был переведён на искусственную вентиляцию лёгких (4 суток), назначена внутривенная инотропная (допмин внутривенно) и диуретическая (фуросемид) терапия, инфузии внутривенного имму-

ноглобулина, антибактериальная терапия. Исключена патология коронарных артерий. После стабилизации состояния пациент переведён на пероральную комбинированную терапию хронической сердечной недостаточности, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл), диуретики (фуросемид, спиронолактон), инотропы (дигоксин), продолжено зондовое питание гидролизованной смесью. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика клинической картины заболевания, эхокардиографических показателей (КДР ЛЖ 35 мм, z-score 6,57; ФВ 40%)

Из анамнеза известно, что мальчик рождён в неродственном браке от 2 беременности, вторых срочных родов на 42/43 неделе гестации, с массой тела при рождении — 3940 г, длиной тела — 55 см, оценкой по шкале APGAR — 8/9 баллов. Из семейного анамнеза известен случай внезапной смерти ребёнка в возрасте 10 мес. на фоне инфекционного заболевания (рис. 1).

После стабилизации состояния ребёнок наблюдался в связи с отставанием в моторном развитии: голову удерживать начал с 5 мес., переворачиваться со спины на живот с 7 мес. В возрасте 6 мес. при обследовании в неврологическом отделении детского соматического стационара с подозрением на врождённую миопатию по сухому пятну крови были исключены болезни Помпе, Гоше и Фабри. На электромиографии подтверждены первично-мышечное поражение скелетной мускулатуры и задержка миелинизации периферических нервов.

В возрасте 8 мес. пациенту проведено повторное стационарное обследование в кардиологическом отделении. В клинической картине заболевания сохранялись жалобы на повышенную потливость, одышку, задержку физического и психомоторного развития. По лабораторным данным, имела место интентитирующая нейтропения (от 2,53 до 0,85 x 10<sup>9</sup>/л), повышенный уровень кардиоспецифических ферментов (тропонин I 0,0655 нг/мл, лактатдегидрогеназа 363 Ед./л, КФК-МВ 40,6 Ед./л), высокий уровень N-терминального пронатрийуретического пептида (NT-proBNP — 11927,00 пг/мл). На ЭКГ и при суточном мониторинге зарегистрированы выраженные нарушения процессов реполяризации в виде “корытообразной” депрессии сегмента ST, укорочения интервала QT, однако нарушений ритма сердца не было. По данным ЭхоКГ, сохранялась дилатация левого желудочка (КДР ЛЖ 32-35 мм, z-score 5,67-6,14), снижение сократительной способности миокарда (ФВ 37%), гипертрофия миокарда левого желудочка (МЖП 9 мм, z-score 7,43). В ходе госпитализации была проведена коррекция терапии хронической сердечной недостаточности.

По совокупности клинико-анамнестических и лабораторных данных: ранний дебют кардиомиопатии

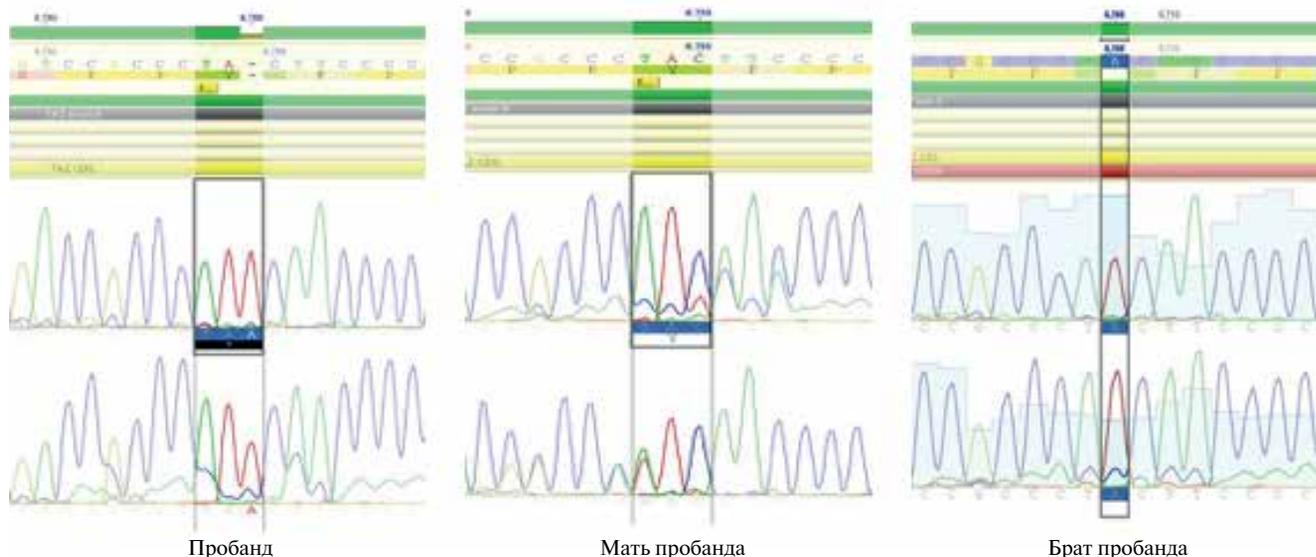


Рис. 2. Фрагменты сиквенса гена *TAZ* пробанда и членов семьи.

с эпизода инфекционного заболевания и подозрения на миокардит, дилатационный фенотип кардиомиопатии с признаками некомпактности и гипертрофии миокарда левого желудочка, клинические и лабораторные (повышенные уровни кардиоспецифических ферментов и NT-proBNP) признаки сердечной недостаточности, интермиттирующая абсолютная нейтропения, постнатальная задержка физического (массо-ростовые показатели <3 процентиля) и моторного развития, наличие мышечной гипотонии, данные электронейромиографии, характерный вид пациента — мальчик с круглым лицом, полными щеками, глубоко посаженными глазами и большими ушами — был заподозрен синдром Барта, что послужило основанием для проведения молекулярно-генетического обследования пациента и его родственников первой линии родства. Было выполнено таргетное секвенирование по Сэнгеру 11 экзонов гена тафаззина, в том числе интрон-экзонных сочленений. В исследованном образце ДНК пробанда обнаружена замена в гене *TAZ* в гемизиготной форме, chrX: 153648584 (*TAZ*:NM\_000116:exon9:c.680dupA:p.Y227\_F228delinsX). Выявленный у пациента вариант приводит к сдвигу рамки считывания, следовательно, нарушению синтеза полноразмерного белка, и в соответствии с рекомендациями American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) от 2015г [11] трактуется как вероятно патогенный. При обследовании родителей и брата пациента по матери было обнаружено носительство этого варианта у матери пробанда (рис. 2).

В нашем случае определение экскреции 3-метилглутаконовой кислоты и отношения монолизокардиолипин:кардиолипин (MLCL:L4-CL) не были доступны, таким образом молекулярно-генетическое

исследование явилось единственно возможным методом диагностики заболевания.

В динамике имела место персистирующая абсолютная и относительная нейтропения, однако афтозных элементов в ротовой полости, кровоточивости дёсен и эпизодов частых инфекционных заболеваний не отмечалось. В 11-месячном возрасте ребёнок не сидел, что коррелирует с литературными данными об отставании в приобретении этого навыка пациентами и среднем возрасте начала ходьбы в 19 мес. [10]. По данным ЭхоКГ, сохранялись дилатация левого желудочка и левого предсердия, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, повышенные эхогенность миокарда и трабекулярность левого желудочка (табл. 2). Несмотря на раннюю постановку и подтверждение диагноза, подобранную терапию, на фоне которой мальчик не демонстрировал регресса кардиальной симптоматики, в возрасте 12 мес. на фоне эпизода инфекционного заболевания пациент умер внезапно, с неэффективными реанимационными мероприятиями.

Предполагается, что определённое количество случаев синдрома Барта остаётся не диагностированным, поэтому реальная частота синдрома может достигать 1:140000 новорождённых [9]. Это объясняется описанными в литературе случаями бессимптомного носительства патогенных вариантов в гене *TAZ* [5] и случаями значительного улучшения ЭхоКГ-картины с возрастом пациентов. Согласно данным Регистра больных с синдромом Барта, численность когорты пациентов с этой патологией неуклонно растёт: так, в 2012г было известно о 151 больном во всём мире, тогда как на сегодняшний день в Регистр внесены данные почти 500 пациентов [3].

Насколько быстро растёт популяция пациентов с подтверждённым диагнозом синдрома Барта,

Таблица 2

Лабораторные данные динамического наблюдения

	8 мес.	10 мес.	11 мес.	Референсные значения
Массо-ростовые показатели:				
Масса тела, кг	6,2	6,8	6,8	
Длина тела, см	68	68	69	
Индекс массы тела	13,4	14,7	14,3	
Характеристика нейтропении:				
Лейкоциты, абс. количество	10,9	8,0	10,2	6,0-17,5
Нейтрофилы абс. количество	1,1	0,96	1,33	2,0-5,5
Нейтрофилы относит. количество	11	12	13	17-68
Уровень кардиоспецифических ферментов:				
Креатинкиназа общ.	43	57	46	30-200 Ед./л
КФК-МВ	40,6	38,4	25,5	0-24 Ед./л
Лактатдегидрогеназа	363	265	341	125-220 Ед./л
Тропонин I	0,0655	0,0503	0,0352	0-0,034 нг/мл
NT-proBNP	11927	7823	19138	0-125 пг/мл
Данные ЭхоКГ:				
МЖП	7 – 17,07	6,4	5	4-5 мм
ЗСЛЖ	7	6,4	6	4-5 мм
КДР ЛЖ	36,8	44,6	42,3	22-28 мм
КСР ЛЖ	31	36	35,2	17-19 мм
ФВ по Тейхольц	36,7	38	35,4	>60%
ФВ Симпсон, %	41	40	37	

настолько же стремительно увеличивается база данных мутаций гена *TAZ* — Human *TAZ* Gene Variants Database [3]. Это свидетельствует об улучшении диагностики, значимом прогрессе в тактике терапии и ведения больных, следовательно, увеличении продолжительности жизни пациентов. Наряду с миссенс-заменами, небольшими делециями и инсерциями, большими делециями экзонов и даже всего гена, а также *de novo* вариантами в гене *TAZ*, вопреки законам наследования, описан один случай подтверждённого синдрома Барта у девочки, имевшей тяжёлую дилатационно-гипокинетическую и гипертрофическую кардиомиопатию с некомпактным миокардом левого желудочка, циклическую нейтропению и аномальное соотношение монолизокардиолипидов: кардиолипид. У данной пациентки на одной X-хромосоме была обнаружена большая внутригенная делеция с 1 по 5 экзон гена *TAZ* в сочетании с делецией участка длинного плеча второй X-хромосомы, включающей Xq28 регион [12].

Принимая во внимание нормальный уровень 3-метилглутаконовой ацидурии у определённого количества пациентов с синдромом Барта, наиболее быстрым диагностическим тестом для подтверждения диагноза при наличии сочетания нескольких из основополагающих клинических признаков является определение в различных клетках и тканях соотношения монолизокардиолипидов и тетралиноилкардиолипидов (MLCL:L4-CL) с помощью высокочувствительной жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии (пациенты с синдромом Барта демонстрируют увеличение соотношения) [10].

Однако следует отметить низкую доступность данного вида диагностики, тест проводится только в нескольких центрах мира. Это представляет собой проблему в некоторых случаях, даже при доступности генетической диагностики. Например, Ferri L, et al. в 2016г опубликовали случай синдрома Барта с выраженной гипогликемией, лактат-ацидозом и тяжёлой дилатационной кардиомиопатией, при котором у пробанда была обнаружена только синонимичная замена в гене *TAZ*, которая генерирует новый сайт сплайсинга, приводящий к делеции 8 аминокислот в белке тафазина. Этот же вариант был выявлен у матери и сестры пробанда. Таким образом, в этом случае решающее диагностическое значение имел анализ MLCL:L4-CL [13].

Поскольку заболевание, как правило, манифестирует с раннего постнатального периода до 5 лет (в 70% случаев в возрасте до 1 года) с симптомов сердечной недостаточности, нейтропении, рецидивирующих инфекционных заболеваний, задержкой роста, миопатией [6], пациенты первично могут обратиться к специалистам разного профиля (педиатр, неонатолог, кардиолог, инфекционист, невролог, гематолог, эндокринолог) как стационарного, так и амбулаторного звена. Однако преимущественно синдром дебютирует вскоре после рождения дилатационной кардиомиопатией, часто в сочетании с признаками некомпактности миокарда левого желудочка. Это следует помнить при обследовании педиатрического пациента мужского пола с клиникой дилатационной кардиомиопатии, некомпактного миокарда и нейтропенией. Так, в исследовании Wang C, et al. (2017) [14], проведённом в корейской популяции показано, что среди

детской когорты с генетически детерминированным некомпактным миокардом левого желудочка, варианты в гене *TAZ* по частоте встречаемости заняли вторую позицию после вариантов в гене *MYH7* (14% и 44%, соответственно). При этом, худший прогноз имели пациенты с *TAZ*-ассоциированным некомпактным миокардом, по сравнению со случаями некомпактности, обусловленными вариантами в саркомерных генах.

Таким образом, насколько возможно более ранняя диагностика синдрома Барта имеет колоссальное значение для прогноза течения заболевания у пациента, поскольку сердечная недостаточность при синдроме Барта характеризуется хорошим ответом на стандартную терапию с использованием бета-блокаторов, ангиотензинпревращающего фермента, дигоксина и мочегонных препаратов, своевременное назначение которой позволяет добиться увеличения фракции выброса, прогрессивного улучшения функции левого желудочка, снижения частоты осложнений и что значительно улучшает прогноз вплоть до полного купирования симптомов [5, 8]. Подтверждение диагноза и проведение генетического тестирования является важным для медико-генетического консультирования семей, имеющих ребёнка с синдромом Барта и семейную историю внезапных смертей мальчиков в раннем детском возрасте для определения рисков и прогноза течения заболевания у других членов семьи, поскольку опубликованы данные о значительной клинической гетерогенности среди представителей мужского пола, обладающих одним и тем же вариантом в гене *TAZ* внутри одной семьи [4, 5]. Врачи-клиницисты должны быть осведомлены о существовании Barth Syndrome Foundation, представляющего собой не только интернет-портал для общения семей, имеющих родственников с синдромом Барта, но и мощный научно-исследовательский ресурс для клиницистов, кумулирующий помимо базы данных мутаций в гене *TAZ*, обширный список актуальной

научной литературы по проблеме, реестр данных пациентов, а также хранилище биоматериала больных, добровольно согласившихся сдать образцы для исследований, направленных на борьбу с заболеванием [3].

Синдром Барта представляет собой мультидисциплинарную проблему, в большинстве случаев манифестирующую кардиологической симптоматикой и, вероятно, за счёт случаев с неполным фенотипом имеет распространённость больше, чем принято считать. Это обуславливает необходимость чёткого понимания особенностей клинической картины и течения данной нозологии врачами разных специальностей в связи с отсутствием специфической патогенетической терапии, повышенным риском внезапной смерти у данной когорты пациентов, высокой вероятностью прогрессирования сердечной недостаточности на фоне инфекционного процесса, а также развития сепсиса. От специалистов требуют внимания случаи вирусного миокардита и дебюта кардиомиопатии у мальчиков, особенно в сочетании с проксимальной гипотонией, эпизодами постоянной или транзиторной абсолютной нейтропении, задержкой физического и моторного развития, пренатально выявленной кардиомиопатии у плода мужского пола. В случаях хорошего ответа пациентов на стандартную терапию сердечной недостаточности с использованием бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, дигоксина и мочегонных препаратов, своевременная диагностика синдрома позволяет улучшить прогноз, а качественное динамическое наблюдение — предупредить и вовремя диагностировать развитие нарушений сердечного ритма, минимизировать эпизоды инфекционных заболеваний посредством мониторинга характера нейтропении и тем самым продлить жизнь пациента.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-15-00745П.

### Литература

- Melnik OV, Gudkova AYa, Verzhinina TL, et al. Clinical polymorphism of RASopathies in terms of the children's cardiology department. *Consilium Medicum* 2017; 19 (12): 100-4. (In Russ.) Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л. и др. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. *Consilium Medicum* 2017; 19 (12): 100-4. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.12.100-104.
- Barth PG, Van't Veer-Korthof ET, Van Delden L, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leukocytes. In: Busch H.F.M., Jennekens F.G. I., Schotte H.R. (eds.). *Mitochondria and Muscular Diseases*. Beeststerzwaag, The Netherlands: Mefar (pub.), 1981: 161-4.
- Barth Syndrome Foundation. <http://www.barthsyndrome.org>.
- Ronvelia D, Greenwood J, Platt J, et al. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 107: 428-32. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.013.
- Bowron A, Honeychurch J, Williams M, et al. Barth syndrome without tetralinoleoyl cardiolipin deficiency: a possible ameliorated phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38 (2): 279-86. DOI: 10.1007/s10545-014-9747-y.
- Rigaud C, Lebre A, Touraine R, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 70. DOI: 10.1186/1750-1172-8-70.
- Jefferies JL. Barth syndrome. *American Journal of medical genetics. Part C, seminars in medical genetics* 2013; 163 (3): 198-205. DOI: 10.1002/ajmg.c.31372.
- Reynolds S. Successful management of Barth syndrome: a systematic review highlighting the importance of a flexible and multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2015; 8: 345-58. DOI: 10.2147/JMDH.S54802.
- Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, et al. Barth syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2013; 8: 23. DOI: 10.1186/1750-1172-8-23.
- Ferreira C, Thompson R, Vernon H. Barth syndrome. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al. *Source-GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2014; Initial Posting: October 9, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/>.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* 2015; 17(5): 405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- Cosson L, Toutain A, Simard G, et al. Barth syndrome in a female patient. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 106: 115-20. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.01.015.
- Ferri L, Dionisi-Vici C, Taurisano R, et al. When silence is noise: infantile-onset Barth syndrome caused by a synonymous substitution affecting TAZ gene transcription. *Clinical Genetics* 2016; 90 (5): 461-5. DOI: 10.1111/cge.12756.
- Wang C, Hata Y, Hirono K, et al. A wide and specific spectrum of genetic variants and genotype-phenotype correlations revealed by next-generation sequencing in patients with left ventricular noncompaction. *Journal of American Heart Association* 2017; 6 (9): e006210. DOI: 10.1161/JAHA.117.006210.

## ИВАБРАДИН ВНЕ РАМОК КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ: ЧТО МОЖЕТ БЫТЬ ИНТЕРЕСНО ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ?

Тарловская Е. И.

В статье представлен обзор данных, касающихся влияния ивабрадина на электрофизиологию миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что ивабрадин может замедлять частоту сокращения желудочков при хронической форме фибрилляции предсердий, а также профилактировать пароксизмы фибрилляции предсердий. У пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка или с выраженной дилатацией полостей ивабрадин оказывает умеренный антиаритмический эффект в отношении желудочковых аритмий.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 60–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-60-64>

**Ключевые слова:** ивабрадин, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии.

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия.

Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
etarlovskaya@mail.ru

АВУ — атрио-вентрикулярный узел, АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВРС — вариабельность ритма сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖА — желудочковые аритмии, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СУ — синусовый узел, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСЖ — частота сокращения желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ESC — European Society of Cardiology, HCN — hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, SIGNIFY — Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease.

Рукопись получена 12.02.2018

Рецензия получена 15.02.2018

Принята к публикации 22.02.2018

## IVABRADINE OUTSIDE THE CLINICAL GUIDELINES: INTEREST OF A PRACTITIONER

Tarlovskaya E. I.

The article is focused on the data concerning the influence of ivabradine on myocardial electrophysiology in experimental and clinical studies. It is shown that ivabradine decreases ventricular rate in chronic atrial fibrillation, and prevents the paroxysms of atrial fibrillation. In myocardial hypertrophy patients or in serious chamber dilation, ivabradine shows moderate antiarrhythmic effect on ventricular arrhythmias.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 60–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-60-64>

**Key words:** ivabradine, atrial fibrillation, ventricular arrhythmia.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia.

Ивабрадин — препарат прочно вошедший в клинические рекомендации, посвященные лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стабильной стенокардии. История включения ивабрадина в клиническую практику выглядит следующим образом: препарат был одобрен Европейским агентством лекарственных средств в 2005г для использования при лечении стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом, которые не могут переносить терапию бета-блокаторами (ББ). В 2010г показания были расширены за счет включения препарата в лечение пациентов с неконтролируемыми симптомами стенокардии и частотой сердечных сокращений (ЧСС) превышающей 60 уд./мин, несмотря на терапию ББ. Новые показания были одобрены в 2012г для лечения ХСН II-IV ФК с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС более 75 уд./мин, в сочетании со стандартной терапией, включающей ББ, или когда ББ противопоказаны или не переносятся [1].

Роль ивабрадина для лечения ХСН была подтверждена в Рекомендациях European Society of

Cardiology (ESC) в 2016г: ивабрадин рекомендуется пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (СН) с синусовым ритмом с фракцией выброса (ФВ)  $\leq 35\%$  и ЧСС выше 75 уд./мин, несмотря на лечение оптимальной или максимально переносимой дозой ББ. Эти пациенты также должны получать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонист минералкортикоидных рецепторов (АМКР). Было доказано, что это лечение снижает риск госпитализации по поводу декомпенсации СН и сердечно-сосудистой смерти (класс IIa, уровень доказательности В). Кроме того, для пациентов, которые не могут переносить или имеют противопоказания для ББ, ивабрадин имеет класс рекомендаций IIa и уровень доказательности С. [2]. Ивабрадин также рекомендуется для лечения стабильной стенокардии в сочетании с сердечной недостаточностью с низкой ФВ (СНнФВ) II-IV ФК (класс IIa, уровень доказательства В). Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий при СН [2].

15 апреля 2015г агентство FDA (Food and Drug Administration) зарегистрировало ивабрадин с показанием: для снижения риска госпитализаций по поводу ухудшения СН у пациентов с ХСН с ФВ  $\leq 35\%$ , с ЧСС покоя  $\geq 70$  уд./мин и находящихся на максимально допускаемых дозах ББ или имеющих противопоказания к использованию ББ. Американский колледж кардиологии/Американская кардиологическая ассоциация/Американская ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний включили препарат в руководство по СН (класс IIa, уровень доказательности В) для применения у пациентов с СНнФВ, которые получают оптимальную медикаментозную терапию, включающую максимальную переносимую дозу ББ, ИАПФ, АМКР, с синусовым ритмом с ЧСС выше 70 уд./мин [3].

Однако, ивабрадин оказался более “сложным” лекарственным препаратом, чем это казалось ранее. Прежде всего, это связано с его основным механизмом действия — ингибированием “забавного” (funny) ионного тока  $I_f$ .

Основой тока  $I_f$  являются ионные каналы, активируемые циклическим аденозинмонофосфатом в период гиперполяризации мембраны (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels — HCN). Семейство HCN каналов включает 4 изоформы, среди которых HCN1, HCN2 и HCN4 широко представлены в тканях сердца. Надо заметить, что HCN каналы представлены также в центральной и периферической нервной системе. Все изоформы, за исключением HCN3, присутствуют в сетчатке глаза [4]. Существуют также доказательства экспрессии каналов HCN в клетках за пределами ЦНС и сердца, например, в почках, поджелудочной железе и мочевом пузыре. Однако, в нервной и сердечной ткани физиологическая функция каналов HCN плохо изучена [4]. Ивабрадин не является селективным для HCN4 изоформы, так как он блокирует все четыре изоформы с аналогичной активностью, что объясняет его побочные эффекты, связанные с сетчаткой [5].

В ткани синусового узла (СУ) преобладают HCN4 и HCN1 изоформы [6]. Недавние исследования свидетельствуют, что HCN каналы также существуют в других тканях сердца, включая предсердия и желудочки, помимо СУ, и могут быть источником аритмий [7]. Схема экспрессии белков HCN в атриовентрикулярном узле (АВУ) аналогична структуре СУ: HCN2 присутствует в небольшом количестве, тогда как HCN1 и HCN4 выражены во всем АВУ. Этот профиль экспрессии несколько изменяется в нижних частях проводящей системы. В ножках пучка Гиса избирательно экспрессируется HCN4, тогда как HCN1, HCN2 и HCN4 присутствуют в ветвях ножек пучка Гиса и в волокнах Пуркинье. В кардиомиоцитах желудочков преобладающей изоформой является HCN2 (75-90%), остальная часть HCN каналов в желудочках

представлена HCN4 [6]. Таким образом, ивабрадин может, как минимум, снижать проводимость АВУ и тем самым замедлять частоту сокращения желудочков (ЧСЖ) при фибрилляции предсердий (ФП), что было показано как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Кроме того, было высказано предположение, что полезный эффект ивабрадина при СН связан, по крайней мере частично, с блоком повышенной активности канала HCN в миоцитах желудочков [6].

Старение уменьшает экспрессию каналов HCN в СУ и увеличивает их экспрессию в предсердиях, в частности, в области устьев легочных вен [8], что может стимулировать локальный патологический автоматизм и триггерную активность, тем самым повысив риск возникновения ФП [9]. При различных сердечных патологиях дисфункциональные HCN-каналы считаются прямой причиной нарушений ритма. Мутации с потерей функции HCN-каналов связаны с синусовой брадикардией. При ФП, гипертрофии миокарда и СН вследствие ишемической и дилатационной кардиопатии имеет место повышение экспрессии HCN каналов в миокарде предсердий и желудочков, что способствуют усилению эктопической электрической активности и развитию аритмогенеза. Экспрессия HCN в желудочках возрастает по мере повышения тяжести гипертрофии миокарда желудочков (ГЛЖ) и, по мнению ряда авторов, является одним из основных механизмов аритмогенеза в этой ситуации [4]. Блокада каналов HCN ивабрадином противодействует электрическому и функциональному ремоделированию миокарда при экспериментальной ГЛЖ и профилактирует возникновение аритмий [6, 10].

На основании этих данных неоднократно высказывалось предположение, что в качестве блокатора ионного канала ивабрадин является потенциальным антиаритмическим средством [7, 11], что было подтверждено в ряде экспериментальных и клинических исследований.

Прежде всего, так как выяснилось, что HCN4 ионные каналы, ответственные за ток  $I_f$  располагаются во всем миокарде, а не только в СУ, возник интерес к потенциальной роли ивабрадина для контроля ЧСЖ при ФП. Доклинические исследования ивабрадина на животных с индуцированной ФП продемонстрировали снижение ЧСЖ, без значительного изменения интервала QT [12]. Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что ивабрадин снижает ЧСЖ у пациентов с хронической ФП [13, 14].

Известно, что ЧСЖ при хронической ФП может контролироваться двумя механизмами: во-первых, это увеличение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) клеток АВУ, во-вторых — уменьшение доминирующей частоты в фибриллирующих пред-

сердцах [7]. В последнее время активно изучаются новые стратегии контроля ЧЖС, которые объединяют эти два механизма с использованием препаратов, которые были разработаны для лечения стенокардии: ивабрадин и ранолазин [15]. Сообщается, что ранолазин снижает доминирующую частоту фибрилляции в левом предсердии, что приводит к повышению эффективности кардиоверсии [16], тогда как ивабрадин уменьшает ЧСЖ при ФП путем ингибирования  $I_r$  в АВУ. В эксперименте было показано, что сочетание двух препаратов уменьшало ЧСЖ при ФП на 23% [15]. Авторы делают предположение, что комбинация ивабрадина и ранолазина, вероятно, хорошо будет переноситься пациентами с тахиформой ФП и острой декомпенсированной СН с низким АД [7]. Несмотря на то, что дальнейшие исследования необходимы для подтверждения и расширения этих результатов, ивабрадин самостоятельно или в сочетании с ранолазином может представлять собой новую фармакологическую стратегию для контроля частоты сердечных сокращений при ФП [4].

Кроме уменьшения ЧСЖ при хронической ФП, в экспериментальных исследованиях введение ивабрадина значительно снижало индуцируемость фибрилляции предсердий (ФП), а также тяжесть и продолжительность индуцированных эпизодов. Возможность ивабрадина профилактировать эпизоды ФП в основном объясняют способностью препарата подавлять аномальный автоматизм клеток, расположенных в устьях легочных вен и в левом предсердии, за счет блокады HCN — каналов. Этот эффект препарата зарегистрирован как с использованием сердец животных, так и образцов миокарда правого предсердия пациентов, которым проводились кардиологические операции [7, 17]. Эти данные могут представлять собой дополнительную терапевтическую цель при применении препарата. Следует отметить, что его антиаритмическая эффективность в эксперименте была сопоставима с эффективностью флекаинида [7, 18].

При планировании одного из экспериментальных исследований было высказано предположение, что брадикардия и аномальная рефрактерность предсердий, вызванные ивабрадином, могут усилить уязвимость предсердий к индукции ФП, особенно при одновременном активировании блуждающего нерва. Однако, в исследовании было показано, что, несмотря на интенсивный брадикардический эффект, введение ивабрадина не повышает индуцируемость ФП, независимо от основной вагусной активности. Авторы предполагают, что это исследование может служить обоснованием безопасности использования ивабрадина в условиях острой СН [19].

Представляют интерес экспериментальные работы, посвященные реперфузионным аритмиям, в которых было показано, что ивабрадин, вводимый

во время ишемии, уменьшал частоту реперфузионных желудочковых аритмий (желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков) [20]. Эти данные согласуются с исследованиями, в которых показано, что ивабрадин может защищать от острых аритмий, вызванных ишемией: предварительное введение препарата перед индукцией ишемии в сердцах животных повышало порог фибрилляции желудочков в 2,9 раза. При этом, в большей степени сохранялась ультраструктура кардиомиоцитов в зоне ишемии и был лучшим региональный миокардиальный кровоток во время реперфузии, оцениваемый с помощью позитронно-эмиссионной томографии [21, 22]. Потенциальные антиаритмические механизмы ивабрадина в этом случае, с точки зрения авторов, включают подавление  $Ca^{++}$  утечки из саркоплазматического ретикулума, ингибирование тока  $I_r$  в HCN4 каналах, экспрессия которых увеличивается в желудочках во время острой ишемии, и уменьшение дисперсии реполяризации миокарда [22].

В клинических исследованиях ивабрадин также демонстрировал антиаритмические эффекты. Так, в ряде исследований у пациентов, подвергшихся плановому коронарному шунтированию, добавление ивабрадина к ББ во время периоперационного периода было связано с уменьшением частоты послеоперационной ФП при 30-дневном наблюдении по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [22, 23]. В связи с этим эффектом, пациенты, получавшие ивабрадин, имели более высокое качество жизни, меньшую продолжительность пребывания в стационаре и более короткую продолжительность иммобилизации в послеоперационном периоде. В исследовании [22] ивабрадин в качестве монотерапии или в сочетании с метопрололом превосходил метопролол в отношении составных показателей эффективности и безопасности для контроля ритма и профилактики аритмий после кардиохирургических операций [22], что дало основание авторам сделать вывод, что ивабрадин является привлекательной альтернативной фармакологической стратегией для контроля ритма и профилактики аритмий в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце с относительными или абсолютными противопоказаниями к терапии ББ.

Изучалась также эффективность комбинации ивабрадина и амиодарона в сравнении с комбинацией амиодарона и бисопролола в профилактике рецидивов ФП у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка после восстановления синусового ритма. Авторы сообщают, что комбинация ивабрадина с амиодароном обеспечивала лучшую профилактику ФП у больных с персистирующей ФП с меньшими побочными эффектами по сравнению с комбинацией бисопролола с амиодароном [23].

Ивабрадин может быть полезен в лечении предсердных автоматических тахикардий. Так, сообщается об использовании препарата в качестве “моста” перед проведением абляции очага тахикардии в левом предсердии. Причем эта тахикардия часто устойчива к нескольким антиаритмическим препаратам, к электрокардиоверсии и отвечает только на ивабрадин значительным уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС) без купирования самой аритмии. У пациентов обычно обнаруживают эктопический фокус в устье левых легочных вен [24, 25].

Антиаритмическая эффективность ивабрадина в отношении желудочковых нарушений ритма (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия устойчивая и неустойчивая) оценивалась у пациентов с декомпенсированной СН во время инфузии различных доз добутамина. В этом исследовании было показано, что ивабрадин снижает частоту желудочковых аритмий (ЖА) в ответ на инфузию низких и средних доз добутамина в монотерапии, а при инфузии высоких доз только в сочетании с ББ. Является ли антиаритмический эффект ивабрадина самостоятельным или аддитивным для антиаритмического эффекта ББ, требует, по мнению авторов, дальнейшего изучения [26].

У пациентов с хронической СН антиаритмическая эффективность ивабрадина в отношении ЖА изучалась в работах Козиоловой Н. А. (2012г). В частности, было показано, что включение ивабрадина в комплексную терапию больных ХСН и стабильной стенокардией обеспечило благоприятное влияние на вариабельность ритма сердца (ВРС) при отсутствии достоверных изменений среднесуточных показателей QTc и QTcd и умеренный антиаритмический эффект в отношении желудочковой экстрасистолии [27, 28].

В последующих работах было подтверждено положительное влияние ивабрадина на ВРС. Так, включение ивабрадина в схему лечения больных с СНнФВ с синусовым ритмом с ЧСС  $\geq 70$  уд./мин, получающих оптимальную терапию (в том числе, максимально переносимая доза ББ), существенно улучшало ВРС в дневное и ночное время [29, 30]. Авторы считают, что возможными механизмами улучшения ВРС под влиянием ивабрадина являются: (1) уменьшение ЧСС, удлинение времени диастолического наполнения и более полное наполнение левого желудочка (ЛЖ); (2) положительное влияние препарата на ремоделирование ЛЖ; (3) уменьшение симпатического влияния и повышение тонуса блуждающего нерва, о чем свидетельствовало уменьшение SDNN и увеличение pNN50; (4) уменьшение эндотелиальной дисфункции.

В нашем исследовании после 12-недельной терапии ивабрадином у пациентов с сочетанием АГ и бронхиальной астмы наблюдалось не только снижение ЧСС, но и умеренно выраженная регрессия суправентрикулярной и желудочковой экстрасисто-

лии, которая была более значима, чем при лечении дилтиаземом [31].

Таким образом, практически во всех клинических и экспериментальных исследованиях ивабрадин демонстрировал умеренный антиаритмический эффект как в отношении суправентрикулярных, так и желудочковых аритмий.

Даже применение очень высоких концентраций ивабрадина в эксперименте не вызывало возникновения суправентрикулярных и желудочковых аритмий, за исключением синусовой брадикардии и синоатриальной блокады 2 степени [5]. В этом контексте не совсем понятны результаты клинических исследований, в которых у пациентов, получавших ивабрадин, зарегистрировано небольшое, но значимое увеличение эпизодов ФП. Например, в исследовании SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease), включившем 19083 пациентов со стабильной ИБС, было выявлено 2,2% случаев в год возникновения ФП при лечении в группе ивабрадина против 1,5% в год в группе плацебо,  $P < 0,001$ . Лечение ивабрадином, по-видимому, увеличивало абсолютную частоту ФП на 0,7% в год у стабильных пациентов с ИБС, в том числе со стенокардией. Большинство случаев возникновения ФП в SIGNIFY носили пароксизмальный характер и купировались в соответствии с действующими европейскими рекомендациями [32]. Группы ивабрадина и плацебо были сбалансированы с точки зрения демографических характеристик и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и у большинства пациентов с новым эпизодом ФП не было указаний в анамнезе на ФП. Авторы исследования связывают более частое возникновение ФП в группе ивабрадина со значительно более частым развитием избыточной синусовой брадикардии (ЧСС  $< 50$  уд./мин) у пациентов этой группы (37,4%) в сравнении с группой плацебо (3,8%), что согласуется с точкой зрения аритмологов на взаимосвязь синусовой брадикардии и фибрилляции предсердий [33, 34].

### Заключение

Ионные каналы, которые блокирует ивабрадин, расположены не только в СУ, но и в других отделах проводящей системы сердца, в связи с чем ивабрадин замедляет проведение импульсов по АВУ и уменьшает ЧСЖ при хронической ФП. При электрофизиологическом ремоделировании сердца при старении, при развитии гипертрофии миокарда, при формировании дилатационной и ишемической кардиомиопатии возрастает экспрессия HCN каналов в миокарде, что лежит в основе возникновения триггерных и автоматических аритмий, которые с умеренной силой подавляются ивабрадином по данным экспериментальных и клинических исследований.

## Литература

- Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014 Oct; 100 (19): 1506-10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug; 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ehfj.592.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1476-88.
- Novella Romanelli M, Sartiani L, Masi A, et al. HCN Channels Modulators: The Need for Selectivity. *Curr Top Med Chem* 2016; 16 (16): 1764-91.
- Stieber J, Wieland K, Stockl G, et al. Bradycardic and Proarrhythmic Properties of Sinus Node Inhibitors. *Mol. Pharmacol*. 2006; 69: 1328-37. DOI: 10.1124/mol.105.020701.
- Herrmann S, Hofmann F, Stieber J, Ludwig A. HCN channels in the heart: lessons from mouse mutants. *Br J Pharmacol*. 2012 May; 166 (2): 501-9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01798.x.
- Daniels JD, Hill JA. Funny and late: targeting currents governing heart rate in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Mar; 26 (3): 336-8. DOI: 10.1111/jce.12597.
- Yeh YH, Burstein B, Qi XY, Sakabe M, et al. Funny current downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome. *Circulation* 2009 Mar 31; 119 (12): 1576-85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789677.
- Li G, Liu E, Liu T, et al. Atrial electrical remodeling in a canine model of sinus node dysfunction. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 7; 146 (1): 32-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.06.002.
- Sartiani L, Romanelli MN, Mugelli A, Cerbai E. Updates on HCN Channels in the Heart: Function, Dysfunction and Pharmacology. *Curr Drug Targets*. 2015; 16 (8): 868-76.
- Li YD, Ji YT, Zhou XH, et al. Effects of ivabradine on cardiac electrophysiology in dogs with age-related atrial fibrillation. *Med Sci Monit*. 2015 May 16; 21: 1414-20. DOI: 10.12659/MSM.894320.
- Verrier RL, Bonatti R, Silva AF, et al. Rajamani by ivabradine causes rate-dependent slowing of conduction and reduces ventricular rate during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014 Dec; 11 (12): 2288-96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.007.
- Turley SL, Francis KE, Lowe DK, Cahoon WD Jr. Emerging role of ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016 Dec; 10 (6): 348-52. Epub 2016 Sep 22. DOI: 10.1177/1753944716669658.
- Wongcharoen W, Ruttanaphol A, Gunapam S, Phromminitkul A. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *A Int Cardiol*. 2016 Dec 1; 224: 252-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.044. Epub 2016 Sep 16.
- Verrier RL, Silva AF, Bonatti R, et al. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014. DOI: 10.1111/jce.12569.
- Murdock DK, Kalliebe J, Larrain G. The use of ranolazine to facilitate electrical cardioversion in cardioversion-resistant patients: A case series. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 302-7. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03298.x.
- El Chemaly, Magaud C, Patri S, et al. The heart rate-lowering agent ivabradine inhibits the pacemaker current I(f) in human atrial myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007 Nov; 18 (11): 1190-6.
- Frommeyer G, Sterneberg M, Decherer DG, et al. Effective suppression of atrial fibrillation by ivabradine: Novel target for an established drug? *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1; 236: 237-43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.055.
- Uemura K, Ingaki M, Zheg C, et al. Acute ivabradine treatment reduces heart rate without increasing atrial fibrillation inducibility irrespective of underlying vagal activity in dogs. *Heart Vessels*. 2017 Apr; 32 (4): 484-94. DOI: 10.1007/s00380-016-0922-y.
- Ng FS, Shadi IT, Peters NS, Lyon AR. Selective heart rate reduction with ivabradine slows ischaemia-induced electrophysiological changes and reduces ischaemia-reperfusion-induced ventricular arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Jun; 59: 67-75. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.02.001.
- Vaillant F, Dehina L, Mazzadi A, et al. Heart rate reduction with ivabradine increases ischaemia-induced ventricular fibrillation threshold: role of myocyte structure and myocardial perfusion. *Resuscitation* 2011 Aug; 82 (8): 1092-9. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.03.032.
- Mackiewicz U, Gerges JY, Chu S, et al. Ivabradine protects against ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction in the rat. *J Cell Physiol*. 2014 Jun; 229 (6): 813-23. DOI: 10.1002/jcp.24507.
- Abdel-Salam Z, Nammas W. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Can Ivabradine Reduce Its Occurrence? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jun; 27 (6): 670-6. DOI: 10.1111/jce.12974.
- Bohora S, Lokhandwala Y, Parekh P, Vasavda A. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Mar; 22 (3): 340-2. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01860.x.
- Al-Ghamdi S, Al-Fayyadh MI, Hamilton RM. Potential new indication for ivabradine: treatment of a patient with congenital junctional ectopic tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jul; 24 (7): 822-4. DOI: 10.1111/jce.12081.
- Meles E, Carbone C, Maggolini S, et al. A case of atrial tachycardia treated with ivabradine as bridge to ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 May; 26 (5): 565-8. DOI: 10.1111/jce.12636.
- Mert KU, Mert GO, Morrad B, et al. Effects of ivabradine and beta-blocker therapy on dobutamine-induced ventricular arrhythmias. *Kardiol Pol*. 2017; 75 (8): 786-93. DOI: 10.5603/KP.a2017.0094.
- Surovtseva MV, Koziołova NA, Chernyavina AI. Dynamics of heart rate variability and ventricular ectopic activity in ivabradine-treated patients with chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2012; 6 (98): 60-5. (In Russ.) Суровцева М.В., Козилова Н.А., Черныгина А.И. Динамика вариабельности ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 6 (98): 60-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-6-60-65.
- Koziołova NA, Surovtseva MV, Eltsova MA. Dynamics of markers of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and arterial hypertension in combination with hypertrophy of the left ventricle against the background of therapy with ivabradine. *Heart: the journal for practitioners*. 2012; 2 (64): 83-8. (In Russ.) Козилова Н.А., Суровцева М.В., Ельцова М.А. Динамика маркеров внезапной кардиальной смерти у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка на фоне терапии ивабрадином. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012; 2 (64): 83-8. DOI: 10.18087/rhj.2012.2.1669.
- Kurtoglu E, Balta S, Karakus Y. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Oct; 103 (4): 308-14. PMID: PMC4206361.
- Böhm M, Borer JS, Camm J, et al. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. *Eur J Heart Fail*. 2015 May; 17 (5): 518-26.
- Tarlovskaya EI, Odegova AA. Heart rhythm disorders in hypertensive patients with bronchial asthma: the effect of ivabradine versus diltiazem. *Arterial hypertension*. 2017; 23 (1): 74-82. (In Russ.) Тарловская Е.И., Одегова А.А. Нарушения ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией и бронхиальной астмой в процессе лечения дилтиаземом или ивабрадином гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (1): 74-82. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-74-82.
- Fox K, Ford K, Steg PG et al. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7; 36 (46): 3291-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv451.
- John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation* 2016 May 10; 133 (19): 1892-900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011.
- Jackson LR, Rathakrishnan B, Campbell K, et al. Sinus Node Dysfunction and Atrial Fibrillation: A Reversible Phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 Apr; 40 (4): 442-50. DOI: 10.1111/pace.13030.

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ХА ФАКТОРА С ПОМОЩЬЮ РИВАРОКСАБАНА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ, РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ И СМЕРТНОСТЬ ПРИ ИБС

Хирманов В. Н.

Представлен обзор новых научных данных, главным образом результатов крупных клинических испытаний, свидетельствующих о клинической эффективности и безопасности применения ривароксабана — антикоагулянта, селективного блокатора фактора Ха — в лечении больных острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца. Объясняются механизмы воздействия препарата на процессы атеротромбоза, особенности дозирования ривароксабана и его применения в комбинации с другими антитромботическими средствами в разных клинических ситуациях.

**Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 65–70**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-65-70>

**Ключевые слова:** атеротромбоз, блокаторы фактора Ха, ривароксабан, острый коронарный синдром, стенокардия напряжения, фибрилляция предсердий.

ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия.

Хирманов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. клиническим отделом патологии сердца и сосудов.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vkhirmanov@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОП — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 12.03.2018

Рецензия получена 14.03.2018

Принята к публикации 21.03.2018

## INHIBITION OF THE FACTOR Xa (WITH RIVAROXABAN) SLOW DOWN PROGRESSION, PREVENTS COMPLICATION AND DECREASE MORTALITY IN CORONARY HEART DISEASE

Khirmanov V. N.

A review presented, of the novel scientific data, mostly the results of large clinical trials, witnessing on clinical efficacy and safety of rivaroxaban — the anticoagulant, selective blocker of Xa factor — in treatment of acute and chronic coronary heart disease. The mechanisms explained, of the drug influence on atherothrombosis, especially the specifics of dosages and its combination with other antithrombotic drugs in various clinical situations.

**Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 65–70**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-65-70>

**Key words:** atherothrombosis, Xa factor blockers, rivaroxaban, acute coronary syndrome, stable angina, atrial fibrillation.

A. M. Nikiforov Russian Center of Urgent and Radiation Medicine of the EMERCOM, Saint-Petersburg, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является весьма распространенным патологическим процессом, приводящим в современной российской популяции к возникновению наибольшей части тяжелых осложнений, инвалидности и смертей. Возможности медицины предотвращать подобные исходы, в происхождении которых во многих случаях критическую роль играют тромбозы, все еще далеки от совершенства. От 5 до 10% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ежегодно переносят тяжелые обострения или умирают [1], причем двойная анти-тромбоцитарная терапия, да и весь комплекс современных профилактических мер, не вполне защищают от тромботических осложнений [2].

Типичным морфологическим субстратом ИБС являются постепенно сформировавшиеся (хронические) атеросклеротические обструкции артериального русла сердца и внезапно возникшие (острые) тромботические окклюзии. Важно подчеркнуть, что образование тромбов, играет существенную роль в формировании не только “острых”, но и “хрониче-

ских” повреждений артерий. Тромбоз такого рода (атеротромбоз) возникает на почве атероматоза и воспаления, а именно, деструкции (разрывов или эрозий) атером. Разрушаются преимущественно тонкостенные (нестабильные) бляшки, вновь образующиеся у больных атеросклерозом даже в условиях адекватного гиполипидемического лечения [3]. Это сопровождается локальным тромбообразованием, а затем фиброзным замещением. Многие такие эпизоды протекают клинически неприметно, но если тромб быстро разрастается и закупоривает артерию [4], то развивается инфаркт. Наряду с атеротромбозом в последние десятилетия возникла и нарастает проблема тромбоза стентов, все чаще используемых для реконструкции коронарных и иных артерий, пораженных атероматозом и атеротромбозом.

Ключевую роль в реализации атеротромбоза (как окклюзирующего, так и не вызывающего полную закупорку сосуда) играет тромбин, ключевой фактор коагуляции, превращающий растворимый фибриноген в фибрин, а также Ха-фактор, непосредственный

активатор тромбина. Обе названных субстанции вместе с их ключевой ролью в тромбообразовании могут вызывать множество эффектов. Будучи сериновыми протеазами, они воздействуют на PAR-рецепторы (protease activated receptors), представленные на поверхностях эндотелиоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гладкомышечных клеток, поддерживают процессы повреждения эндотелия, агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных волокон. То есть, избыточность тромбина (в значительной мере обусловленная чрезмерным действием Ха-фактора) способствует прогрессированию сосудистого воспаления, атероматоза, а не только образования тромбов. Это было продемонстрировано в ряде экспериментальных [5-8] и в некоторых клинических исследованиях [9-11].

Поскольку в происхождении и острых, и хронических форм ИБС участвует избыточная активность факторов коагуляции, то вполне логичной представляется задача фармакологической коррекции этого патологического механизма. Прототипами решения новой терапевтической задачи стал опыт применения парентерально вводимых антикоагулянтов (гепаринов) и перорально принимаемых антагонистов витамина К (АВК), как правило, это варфарин.

Для лечения в раннем периоде острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда издавна используются парентеральные антикоагулянты, что позволяет существенно снизить риск ранних тромбозов. Недостатками этой терапии являются невозможность длительного применения её для вторичной профилактики, вероятность рикошетных тромбозов при отмене, а также и повышенный риск кровотечений. АВК являются вполне эффективными антикоагулянтами, но тоже не лишены недостатков, которые хорошо известны практикующим врачам: неудобство дозирования, инертность, малая предсказуемость и зависимость эффектов АВК от внешних факторов. Кроме того, у них есть несколько фармакологических особенностей, специфичных по отношению к атеротромбозу: наряду с множеством прокоагулянтных факторов (II, VII, IX, X), АВК подавляют некоторые антикоагулянтные факторы — протеины С и S [12]. Кроме того, следует учитывать, что за счет ингибирования матриксных протеинов — Gla-протеина и остеокальцина [13], применение варфарина может вызывать ускоренный кальциноз артерий и даже нестабильность атером [14]. В итоге неудивительно, что добавление АВК к антиагреганту не улучшает выживаемость, а комбинация АВК с двумя антитромбоцитарными препаратами (тройная антитромботическая терапия с АВК) и вовсе может приводить к неблагоприятным результатам [15-19].

С появлением в последние годы нового типа лекарств, избирательно блокирующих действие определенных факторов коагуляции и пригодных для дли-

тельной профилактики (пероральные препараты с предсказуемым дозозависимым действием), наступила пора выяснить, окажутся ли они достаточно эффективными и безопасными в профилактическом лечении ИБС?

Особое место среди новых антикоагулянтов занимает препарат ривароксабан — селективный пероральный блокатор фактора Ха. Он первым появился в своей группе и последовательное изучение возможностей его клинического применения при разных клинических формах ИБС продвинулось дальше других среди новых пероральных антикоагулянтов и оказалось вполне успешным. Это выразилось в завершении в 2012-2017гг “триптиха” крупных исследований, посвященных важным аспектам проблемы эффективности и безопасности вторичной профилактики при ИБС:

- Предотвращению у больных, перенесших ОКС, рецидивов и осложнений (исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51, 2012).
- Предотвращению осложнений при хронических формах ИБС (исследование COMPASS, 2017).
- Достижению надежности (прежде всего, безопасности) антитромботической профилактики при сочетании ИБС (реваскуляризация с использованием стентов) и фибрилляции предсердий (PIONEER AF-PCI, 2016).

Острый коронарный синдром и исследование ATLAS ACS 2 — TIMI 51. Нередко оказываясь первым явным клиническим проявлением ИБС, ОКС и инфаркт миокарда определяют высокий риск дальнейших осложнений. Современная стратегия лечения ОКС состоит в восстановлении проходимости коронарной артерии в зоне ее тромботической закупорки за счет использования тромболитических лекарственных средств или катетерных вмешательств, включающих имплантацию стентов. Вслед за этим возникает и на протяжении многих месяцев остается актуальной не менее трудная задача предотвращения повторных тромботических окклюзий (в том числе, в зоне стентирования), к развитию которых среди прочих факторов предрасполагает гипертромбинемия, характерная для этого периода болезни.

Исследование ATLAS ACS 2 — TIMI 51 было выполнено с целью оценки клинической эффективности и безопасности добавления малых доз ривароксабана к терапии больных, недавно перенесших острый коронарный синдром.

Наблюдались более 15,5 тыс. пациентов с ОКС всех типов, которым проводилось стандартное лекарственное лечение [20]. Кроме того, преобладающей части пациентов — более 9,6 тыс., то есть 63% — была выполнена первичная катетерная реваскуляризация с имплантацией не менее одного стента [21]. Ривароксабан служил дополнением к антитромбоцитарной терапии, причем в подавляющем большинстве

случаев (93%) использовались сразу два антиагреганта (аспирин и клопидогрел или тиклопидин). Контролем по отношению к ривароксабану служило плацебо. Пациенты начинали получать лечение в пределах 7 первых дней после поступления в клинику по поводу ОКС, к этому моменту их состояние уже было стабильным. В среднем наблюдение продолжалось около 13 мес.

Главным показателем эффективности была совокупная частота неблагоприятных исходов: смертей сердечно-сосудистого происхождения, инфарктов миокарда или инсультов (ишемического, геморрагического или неизвестного происхождения). Оценивалась также частота тромбоза стентов. О безопасности судили в основном на основании частоты массивных (по определению TIMI) кровотечений, кроме тех, что были связаны с аортокоронарным шунтированием.

При лечении ривароксабаном в обеих дозах по сравнению с плацебо значительно улучшался основной комбинированный показатель эффективности (отношение рисков (ОР) 0,84), снижалась общая смертность (ОР 0,81) и смертность от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,80), а также частота инфарктов миокарда (ОР 0,85).

У всей совокупности больных, получавших лечение ривароксабаном, значительно реже наблюдались тромбозы стентов (ОР 0,69), еще в большей степени этот важный эффект проявился у больных, получавших меньшую дозу лекарства (по 2,5 мг 2 раза/сут.). У стентированных пациентов тройное антитромботическое лечение обеспечило весьма существенное снижение смертности — почти наполовину (ОР 0,56) [21].

Применение ривароксабана сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений по сравнению с плацебо (ОР 3,96), а также интракраниальных кровотечений (ОР 3,28). Однако вероятность смертельных геморрагий или иных осложнений не увеличилась. Преимущества лечения ривароксабаном проявлялись во всех подгруппах больных за исключением пациентов, перенёвших инсульты или транзиторные ишемические атаки [20].

Использование меньшей дозы ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза/сут.) имело ряд преимуществ перед применением большей дозы (по 5 мг 2 раза/сут.). Последний режим лечения не сказывался на выживаемости больных и чаще осложнялся фатальными кровотечениями, чем при применении малой дозы. Меньшая доза лекарства лучше переносилась и больные реже отменяли ее прием [22].

На основании полученных доказательств эффективности и безопасности применения при ишемической болезни сердца ривароксабана в малой дозе (2,5 мг 2 раза/сут.) во многих странах, в том числе и в России, официально одобрено показание к его применению: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда

у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом (или тиклопидином).

Хронические формы ИБС и исследование COMPASS. Стабильно протекающие (хронические) формы не создают высокого риска смерти и обычно лишь умеренно ухудшают качество жизни. Тяжелые клинические симптомы, инвалидность и смерть наступают в результате обострений болезни — клинически значимых осложнений, причем не только со стороны сердца, но и мозга, нижних конечностей и т.д. Несмотря на то, что многие пациенты лечатся согласно современным подходам и клиническим рекомендациям, риск сердечно-сосудистых осложнений сохраняется высоким. Так, через 3 года после ОКС риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта достигает 15% [23]. Причем опасность значительно возрастает при увеличении количества пораженных сосудистых бассейнов [24]. Существенная часть больных ИБС имеет многососудистое поражение, которое по данным обширного международного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) составляет 16% [25]. У пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей доля таких поражений гораздо больше — 61,5% [26]. Высока сердечно-сосудистая смертность амбулаторных пациентов с ИБС: за пять лет она достигает 8%, несмотря на современную терапию [25].

Исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies Trial, 2017) было предпринято с целью оценить эффективность и безопасность (показать превосходство) ривароксабана в низких дозах (2,5 мг 2 раза/сут.) в сочетании с аспирином (100 мг 1 раз/сут.) или только ривароксабана (5 мг 2 раза/сут.) по сравнению с аспирином (100 мг 1 раз/сут.) в снижении риска возникновения инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти при стабильных формах ИБС и/или заболеваниях периферических артерий (ЗПА) [27].

В 2013–2016 гг во множестве центров Америки, Европы и Азии было рекрутировано 27395 пациентов (в возрасте в среднем 68,2 лет; 78,0% из них были мужчины; 90,6% страдали ИБС, 27,3% — болезнью периферических артерий). Подавляющее большинство больных наряду с исследуемыми препаратами получали современную профилактическую лекарственную терапию ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, статинами или гиполипидемическими препаратами.

Основным показателем эффективности лечения была совокупность исходов — смертей от ССЗ, инсультов или инфарктов миокарда. Основным параметром безопасности послужила совокупность фатальных кровотечений, клинически явных (сим-

птомных) кровоизлияний в жизненно важные органы, кровотечений в оперированных зонах, вызывавших необходимость повторного вмешательства, кровотечений, при которых потребовалась госпитализация или доставка в приемный покой (видоизменный критерий ISTH). Кроме того, анализировался ряд вторичных и третичных конечных параметров эффективности, а также итоговый показатель клинического преимущества, которым была совокупность смертей от ССЗ, инсультов и инфарктов миокарда, фатальных кровотечений и симптомных кровоизлияний в жизненно важный орган [27].

Наблюдение за больными в рамках данного исследования продолжилось в среднем 23 мес. (максимум 47 мес.) Неблагоприятные события, включенные в основной исследуемый показатель (смерти от ССЗ, инсульты и инфаркты миокарда) наблюдались достоверно реже в группе пациентов, принимавших ривароксабан и аспирин, чем в группе лечившихся только аспирином; ОР составило 0,76 (95% доверительный интервал 0,66–0,86). Различие между группами больных, принимавших только ривароксабан и только аспирин, было недостоверным [28, 29].

Вторичный показатель эффективности (совокупность ишемических инсультов, инфарктов миокарда, острой ишемии нижней конечности или смерти от ИБС) был значительно ниже у больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином (ОР 0,72). Другие вторичные показатели эффективности тоже были значительно лучше в группе больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином. В частности, реже возникали смерти (ОР 0,82;  $p=0,01$ ), причем важно подчеркнуть, что прежде в крупных исследованиях не удавалось достичь улучшения показателя выживаемости больных ИБС за счет добавления к аспирину иных антитромботических средств [30–32]. Кроме того, реже наблюдалась совокупность смертей от ССЗ: ишемических инсультов, инфарктов миокарда, острых ишемий нижней конечности (ОР 0,74,  $p<0,001$ ). Эффективность добавления к аспирину ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. была детально проанализирована у 7470 пациентов с заболеванием периферических артерий в сочетании с поражением других сосудистых бассейнов или без такового. Было подтверждено, что такое лечение действительно приводит к снижению риска возникновения инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у данных пациентов (ОР 0,72; 95% доверительный интервал 0,57–0,90,  $p=0,0047$ ) и вероятности серьезных осложнений со стороны конечностей, таких как острая ишемия конечностей или хроническая ишемия конечностей включая крупные ампутации (ОР 0,54; 95% доверительный интервал 0,35–0,82,  $p=0,0037$ ) [29].

В то же время, крупные кровотечения наблюдались достоверно чаще у больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином (ОР 1,7), главным образом за счет кровотечений, потребовавших доставку пациентов в приемный покой или госпитализацию, а также в форме кровотечений в желудочно-кишечном тракте. Не отмечено различий между группами в частоте фатальных, внутричерепных кровотечений или симптомных кровотечений в жизненно важный орган. Совокупность серьезных побочных эффектов наблюдалась с почти одинаковой частотой в трех сравниваемых группах.

Итоговый показатель клинического преимущества оказался значительно благоприятнее в группе больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином (ОР 0,80). Этот показатель был лишь несущественно лучше при лечении только ривароксабаном, чем только аспирином. Анализ в подгруппах, выделенных в пределах основных групп в зависимости от типа ведущего заболевания (патология коронарных или периферических артерий), а также от клинико-демографических параметров, подтвердил закономерность большей клинической выгоды группы комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой.

Сочетание фибрилляции предсердий с ИБС (в случаях катетерных реваскуляризаций с применением стентов) — исследование PIONEER AF-PCI. Два названных заболевания, имея ряд общих факторов риска, в том числе возрастной фактор, часто сосуществуют. Почти у трети больных ФП имеется ИБС и примерно в каждом пятом случае требуется реваскуляризация [33, 34]. Поэтому значительное (и все возрастающее) число таких больных, подвергаясь стентированию в плановом или экстренном порядке, нуждается в антитромботической профилактике. Поскольку возникают риски тромбозов двух типов (с одной стороны, в предсердиях, а, с другой стороны, в артериальных стентах), то считается необходимой применение и антикоагулянта, и антиагрегантов.

Однако данные регистра REACH показывают, что у больных фибрилляцией предсердий и стабильно протекающей ИБС добавление антиагрегантного препарата к исходно принимаемому АВК фактически не способствует снижению совокупности сердечно-сосудистых осложнений, но увеличивает вероятность кровотечений [35]. Кроме того, открытое рандомизированное исследование WOEST (What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) показало, что тройная терапия, включающая АВК и два антиагреганта у больных, подвергнутых коронаропластике со стентированием, дает во многих отношениях худшие результаты (выживаемость больных, вероятность сердечно-сосудистых тромботических осложнений и,

особенно, кровотечений), чем сочетание АВК с единственным антиагрегантом [16].

Главной проблемой применения комбинации из трех антитромботических средств — антикоагулянта и антиагрегантов, является высокий риск кровотечений [19]. Для его преодоления в существующих руководствах эмпирически (на основании мнения экспертов) рекомендуется трехкомпонентная схема лечения, продолжительность которой рекомендовалось ограничивать. Тем не менее, результаты специального исследования ISAR-TRIPLE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Testing of a Six-Week Versus a Six-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting) свидетельствуют о том, что основная доля кровотечений у пациентов, получающих тройную антитромботическую терапию, возникает рано — в течение первых 6 нед. [36]. Поэтому требовалась дальнейшая разработка оптимальных (относительно безопасных) сочетаний и доз препаратов.

Исследование PIONEER AF-PCI было запланировано с целью изучения в первую очередь безопасности нового подхода к антитромботической терапии у пациентов после ЧКВ. Главным показателем безопасности была выбрана частота клинически значимых кровотечений (совокупность больших кровотечений, малых кровотечений по критериям TIMI или кровотечений, требующих внимания со стороны медицинского персонала во время лечения). Второстепенными конечными параметрами были частота каждого из компонентов главного показателя безопасности, а также следующие параметры эффективности: встречаемость важнейших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (совокупность смертей по сердечно-сосудистым причинам, инфарктов миокарда и инсульта), каждый из компонентов этой совокупности и тромбоз стентов.

В исследование было включено 2124 пациента с фибрилляцией предсердий пароксизмального, перманентного или постоянного характера. Они разделены на 3 группы, в которых применялись следующие три схемы комбинированной антитромботической терапии:

— ривароксабан в пониженной дозе 15 мг/сут. в сочетании с одним ингибитором агрегации тромбоцитов из группы P2Y<sub>12</sub> (подобно тому, как было в исследовании WOEST),

— ривароксабан в очень малой дозе — 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией, как было в исследовании ATLAS ACS 2 — TIMI 51,

— стандартная терапия АВК в сочетании с двумя антитромбоцитарными средствами.

Главный показатель безопасности составил 16,8% в первой группе, в 18,0% во второй группе и в 26,7% в третьей группе (ОР в 1-ой по отношению к 3-ей группе составил 0,59 (P<0,001); а ОР во 2-ой по отношению к 3-ей группе составил 0,63 (P<0,001). Причем более низкая частота кровотечений в обеих группах больных, получавших ривароксабан, по сравнению с теми, что получали антагонисты витамина К, отмечена и в разнообразных подгруппах.

В обеих основных группах больных, получавших ривароксабан, частота кровотечений, потребовавших внимания со стороны медиков, была значительно меньше чем на фоне стандартной терапии (с использованием варфарина), независимо от продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии — ОР для группы 1 по отношению к группе 3 — 0,61 (P<0,001); а ОР для группы 2 по отношению к группе 3 — 0,67 (P=0,002). Крупные кровотечения встречались реже в группах 1 и 2, чем в группе 3.

Главный показатель эффективности (совокупность смертей от ССЗ, случаев инфарктов миокарда, инсультов) составил 6,5% пациентов из первой группы, 5,6% во 2 группе и 6,0% у пациентов 3 группы, различия недостоверны). Вклад каждого из трех компонентов этого показателя не различался между группами.

### Заключение

Обобщая результаты исследований последнего времени, особенно, трех крупных клинических испытаний, можно сделать вывод о том, что включение в систему вторичной медикаментозной профилактики у больных ИБС наряду с блокаторами агрегации тромбоцитов антикоагулянта, селективно блокирующего фактор Ха (ривароксабан), позволяет значимо снизить общую и сердечно-сосудистую смертность, а также вероятность развития рецидивов острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда) и тромбозов стентов. Кроме того, снижается вероятность тяжелых атеротромботических и тромбоэмболических осложнений со стороны иных артериальных бассейнов — мозга и нижних конечностей.

Накопленные научные данные свидетельствуют о клинической эффективности селективного подавления Ха-фактора в предотвращении атеротромбоза. Они, в совокупности со сведениями об атерогенном действии тромбина, о плейотропном (в частности противовоспалительном) эффекте селективных блокаторов тромбина и Ха-фактора, позволяют предполагать, что эти препараты могут обладать антиатерогенным действием. Исследования в этом направлении только начинаются и обнадеживающие результаты пока получены лишь при применении ривароксабана.

## Литература

- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010; 304: 1350-07. DOI: 10.1001/jama.2010.1322.
- Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3335-42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw284.
- Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1590-97. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.078.
- Rittersma SZ, van der Wal AC, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111: 1160-65. DOI: 10.1161/01.cir.0000157141.00778.ac.
- Grainger DJ, McWilliam NA, Baglin TP, et al. Suppressing thrombin generation is compatible with the development of atherosclerosis in mice. *Thromb Res*. 2001; 102: 71-80. DOI: 10.1016/S0049-3848(01)00211-0.
- Borisssoff JI, Spronk HM, Heeneman S, et al. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? *Cardiovasc Res*. 2009; 82: 392-403. DOI: 10.1093/cvr/cvp066.
- Lee IO, Kratz MT, Schirmer SH, et al. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 343: 253-57.
- Kalz J, ten Cate H, Spronk HM. Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37: 45-55. DOI: 10.1124/jpet.112.194837.
- Spronk HM, Borisssoff JI, ten Cate H. New insights into modulation of thrombin formation. *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15: 363. DOI: 10.1124/jpet.112.194837.
- Ten Cate H, Hemker HC. Thrombin Generation and Atherothrombosis: What Does the Evidence Indicate? *J Am Heart Assoc*. 2016; 5. pii: e003553. DOI: 10.1161/JAHA.116.003553.
- Valente-Acosta B, Baños-González MA, Peña-Duque MA, et al. Association between Stable Coronary Artery Disease and In Vivo Thrombin Generation. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016: 5149825. DOI: 10.1155/2016/5149825/.
- Al Dieri R, Ten Cate-Hoek A, Bloemen S, et al. Procoagulant effect of vitamin K antagonists? *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 2511-12. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04527.x.
- Schurgers LJ, Spronk HM. Differential cellular effects of old and new oral anticoagulants: consequences to the genesis and progression of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 909-17. DOI: 10.1160/TH14-03-0268.
- Li X, Vink A, Niessen HW, Kers J, et al. Total burden of intraplaque hemorrhage in coronary arteries relates to the use of coumarin-type anticoagulants but not platelet aggregation inhibitors. *Virchows Arch*. 2014; 465: 723-29. DOI: 10.1007/s00428-014-1654-y.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 62S-69S. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02776-6.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 1107-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Khirmanov VN. New Anticoagulants in the Treatment of Patients With Recent Acute Coronary Syndrome. Place of Rivaroxaban. *Kardiologiya*. 2015; 55 (6): 98-104. (In Russ) Хирманов В.Н. Новые антикоагулянты в лечении больных, недавно перенесших острый коронарный синдром. Место ривароксабана. *Кардиология*, 2015, 55 (6): 98-104. PMID: 26625526.
- Bavishi C, Koulova A, Bangalore S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of dual antiplatelet therapy with or without warfarin in patients with a clinical indication for DAPT and chronic anticoagulation: A meta-analysis of observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 88: E12-22. DOI: 10.1002/ccd.26234.
- Zhu W, Guo L, Liu F, et al. Efficacy and safety of triple versus dual antithrombotic therapy in atrial fibrillation and ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 81154-66. DOI: 10.18632/oncotarget.20870.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366 (1): 9-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
- Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 286-90. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.041.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Am J Cardiol*. 2013; 112: 472-78. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.011.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary Syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 1006-15. DOI: 10.1001/jama.2014.11061.
- Steg PG, Bhatt DL, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297: 1197-206. Doi: 10.1001/jama.297.11.1197.
- Salim Yusef. Introduction to vascular protection with Factor Xa inhibition. Presented at ESC 2017.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180-89. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
- Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017; 33: 1027-35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017. pii: S0140-6736(17)32409-1. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- Kralew S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011; 6: e24964. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1982-88. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1404-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1791-800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Chaikriangkrai K, Valderrabano M, Bala SK, et al. Prevalence and Implications of Subclinical Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1219-23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.041.
- Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol*. 2017; Jul 10. DOI: 10.1002/clc.22750. [Epub ahead of print].
- Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1619-29. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛОГЕННОГО БЕСКЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЕГО РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ

Афанасьев С. А.<sup>1</sup>, Кондратьева Д. С.<sup>1</sup>, Лебедева А. И.<sup>2</sup>, Муслимов С. А.<sup>2</sup>, Попов С. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить влияние стимуляции регенеративных возможностей миокарда бесклеточным аллогенным биоматериалом (БАБ) на сохранение его контрактильных свойств при постинфарктном ремоделировании в эксперименте.

**Материал и методы.** Работа выполнена на крысах линии Вистар с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и крысах с ПИКС, которым была выполнена интрамиокардиальная инъекция БАБ во время стенозирования коронарной артерии. ПИКС формировался в течение 45 суток после коронароокклюзии. Оценивали формирование и размер постинфарктного рубца левого желудочка сердца у крыс разных групп. Сократительную функцию миокарда крыс оценивали по инотропной реакции изолированных папиллярных мышц на периоды покоя (4-60 с) при частоте стимуляции 0,5 Гц, в условиях их перфузирования оксигенированным раствором Кребса-Хензелята.

**Результаты.** ПИКС у крыс после введения БАБ развился только у 56% животных из группы, тогда как в группе сравнения все особи имели сформированный постинфарктный рубец (100%), при этом размер зоны рубца на 22% у особей из группы с БАБ был меньше ( $p < 0,05$ ). Развитие аневризмы у крыс с БАБ происходило на 45% в меньшей степени, чем у особей в группе с ПИКС ( $p < 0,05$ ). Феномен потенциации инотропного ответа на периоды покоя папиллярных мышц миокарда крыс с ПИКС не наблюдался. Миокард крыс с предварительной интрамиокардиальной инъекцией БАБ сохранял способность к потенциации инотропного ответа на периоды покоя. При увеличении длительности периода покоя наблюдалось повышение величины потенциации инотропного ответа миокарда крыс этой группы, при этом амплитуда инотропного ответа миокарда особей этой группы была статистически значимо больше аналогичных значений при тестировании миокарда животных с ПИКС.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности сохранения функциональной состоятельности сердечной мышцы после стимуляции её регенеративных способностей аллогенным бесклеточным биоматериалом, изготовленным по технологии Аллоплант® при экспериментальном инфаркте.

**Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 71–75**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-71-75>

**Ключевые слова:** постинфарктный кардиосклероз, крысы, папиллярные мышцы, бесклеточный аллогенный биоматериал, аллоплант.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа, Россия.

Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Кондратьева Д. С.\* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Лебедева А. И. — д.б.н., с.н.с. лаборатории морфологии, Муслимов С. А. — д.м.н., в.н.с., зав. лаборатории морфологии, Попов С. В. — академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[dina@cardio-tomsk.ru](mailto:dina@cardio-tomsk.ru)

БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Рукопись получена 14.12.2017

Рецензия получена 15.01.2018

Принята к публикации 18.01.2018

## FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM AFTER APPLICATION OF A NON-CELLULAR ALLOGENIC MATERIAL FOR STIMULATION OF REGENERATION CAPACITY IN EXPERIMENTAL INFARCTION

Afanasiev S. A.<sup>1</sup>, Kondratieva D. S.<sup>1</sup>, Lebedeva A. I.<sup>2</sup>, Muslimov S. A.<sup>2</sup>, Popov S. V.<sup>1</sup>

**Aim.** Evaluation of influence of the stimulated regeneration abilities of myocardium with non-cellular allogenic material (NAM) on contractility restoration in experimental post-infarction remodelling.

**Material and methods.** The experiment was done on the Wistar rodents with post-infarction cardiosclerosis (PICS), and PICS rodents post injection of the NAM at the moment of coronary artery stenosing. PICS was being formed during 45 days after coronary occlusion. The assessments were the formation and size of postinfarction scar of the left ventricle in rodents of different groups. Myocardial contractility was assessed by inotropic reaction of isolated papillary muscles on rest periods (4-60 s) with stimulation frequency 0,5 Hz, under conditions of perfusion with oxygnated Krebs-Henseleit solution.

**Results.** PICS in the rodents after injection of NAM developed only in 56%, and in comparison group 100%. The size of the scar area was 22% smaller in NAM group ( $p < 0,05$ ). Development of an aneurysm was 45% less in NAM group than in PICS group ( $p < 0,05$ ). Potentiation phenomenon for inotropic response on the periods of papillary muscles rest in PICS rodents myocardium was not observed. In increase of the duration of resting period there was increase of potentiation of

inotropic response in rodents myocardium, and in this group the amplitude of response was significantly higher than changes in the other group of PICS animals.

**Conclusion.** Results of the study show possibility of preservation of myocardial functional capacity after stimulation of its regeneration abilities with allogenic non-cellular biomaterial, composed with the technology Alloplant® in experimental infarction.

**Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 71–75**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-71-75>

**Key words:** postinfarction cardiosclerosis, rats, papillary muscles, non-cellular allogenic biomaterial, alloplant.

<sup>1</sup>SRI of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk;

<sup>2</sup>National Center of Ophthalmology and Plastic Surgery of the Ministry of Health, Ufa, Russia.

Бесклеточный аллогенный биоматериал (БАБ), разработанный и производимый в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ” города Уфы, уже несколько десятилетий находит практическое применение в регенеративной хирургии. Большие возможности имеет использование диспергированной формы этого биоматериала. Параллельно продолжается исследование механизмов действия БАБ и его влияние на регенерацию различных тканей [1, 2]. В последние годы показано, что использование биоматериала позволяет добиться регенерации мышечных тканей [3, 4]. При использовании диспергированной формы биоматериала удавалось стимулировать и регенеративные возможности миокарда после деструктивных воздействий [5]. При этом отмечено, что на месте поражения рубец практически не образуется или он значительно меньше обычного.

Такие данные представляют значительный интерес, поскольку хорошо известно, что погибший миокард, в том числе, в результате инфаркта, замещается соединительной тканью. Эта ткань не способна к сократительной деятельности. Именно поэтому восстановление адекватной сократительной функции сердечной мышцы и предупреждение разрастания соединительной ткани после инфаркта миокарда является важной задачей кардиологии.

Целью исследования было оценить влияние стимуляции регенеративных возможностей миокарда БАБ на сохранение его контрактильных свойств при постинфарктном ремоделировании в эксперименте.

### Материал и методы

Работа выполнена на 28 крысах-самцах линии Вистар, массой 180-200 г. Исследование проводилось в соответствии с “Правилами проведения работ

с использованием экспериментальных животных” (Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977г). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В работу включили 3 группы животных по 10 особей. Первая группа состояла из 10 интактных крыс, животным 2-ой и 3-ей группы (по 9 особей в каждой группе) моделировали постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Для этого наркотизированным животным в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии накладывали лигатуру. Крысам 3-й группы, одновременно со стенозированием артерии, по периметру левого желудочка, делали 6 внутримиокардиальных инъекций суспензии раствора БАБ (по 1 мкл каждая). После этого животных содержали в стандартных условиях вивария 45 сут., за это время у них формировался ПИКС [6]. Использовали диспергированную форму биоматериала с размером частиц 50-80 мкм, изготовленного из сухожилий крыс по технологии Аллоплант® в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ” города Уфы. Перед применением, в стерильных условиях, готовили суспензию биоматериала в физиологическом растворе (10 мг биоматериала суспендировали в 3-х мл физиологического раствора).

Через 45 сут. после проведения операций выполняли исследование сократительной функции папиллярных мышц, выделенных из левого желудочка сердца крыс. Для этого животных, находящихся под легким эфирным наркозом, обездвигивали смещением шейного отдела позвоночника. Вскрывали грудную клетку и выделяли сердце. Сердце помещали в охлажденный раствор Кребса-Хензеляйта следующего состава (в мМ): NaCl — 120; KCl — 4,8; CaCl<sub>2</sub> — 2,0; MgSO<sub>4</sub> — 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2; NaHCO<sub>3</sub> — 20,0; глюкоза — 10,0 (все реактивы компании “Sigma”) и отмывали от крови. Вскрывали левый желудочек и методом планиметрии определяли размер зоны рубца на свободной стенке левого желудочка, затем взвешивали сердце (рис. 1). После этого выделяли папиллярные мышцы и помещали их в термостабилизированную (36° С) проточную камеру. Используемые в экспериментах папиллярные мышцы имели длину 5-6 мм и поперечное сечение до 1 мм [6]. Перфузию мышц осуществляли оксигенированным раствором Кребса-Хензеляйта. Сократительную активность мышц оценивали в изометрическом режиме, используя датчик Force transducer KG-Series (Scientific Instruments GmbH, Германия). Оценивали напряжение, развиваемое мышцей, в пересчете на площадь поперечного сечения (mN/mm<sup>2</sup>). Стимуляцию мышц проводили электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс с частотой 0,5 Гц. Перед началом исследования, в течение 60 мин, мышцы адаптировали к условиям перфузии и изометрическому режиму.

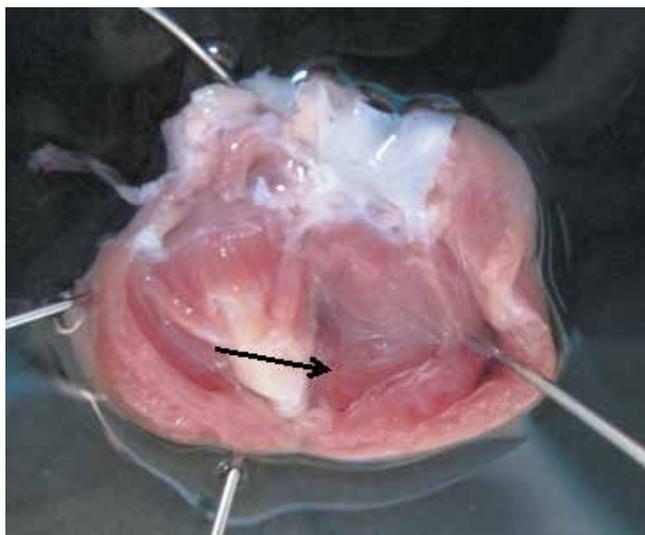
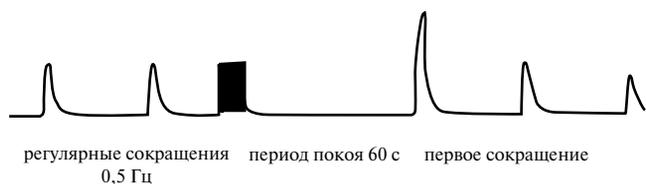
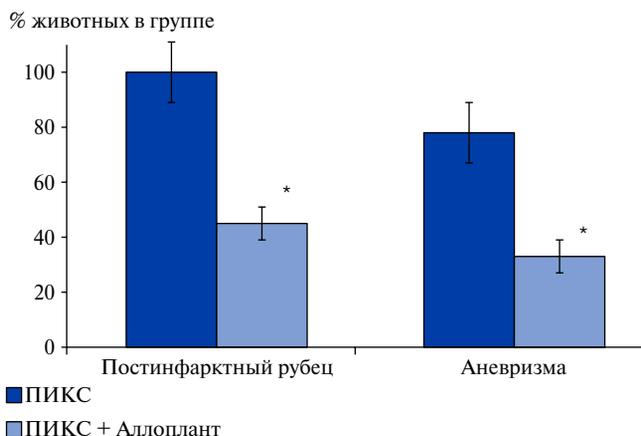


Рис. 1. Типичный вид постинфарктного рубца (↑) левого желудочка сердца крысы 2-й группы.



**Рис. 2.** Типичный вид инотропной реакции на период покоя 60 с изолированных препаратов миокарда intactных крыс.

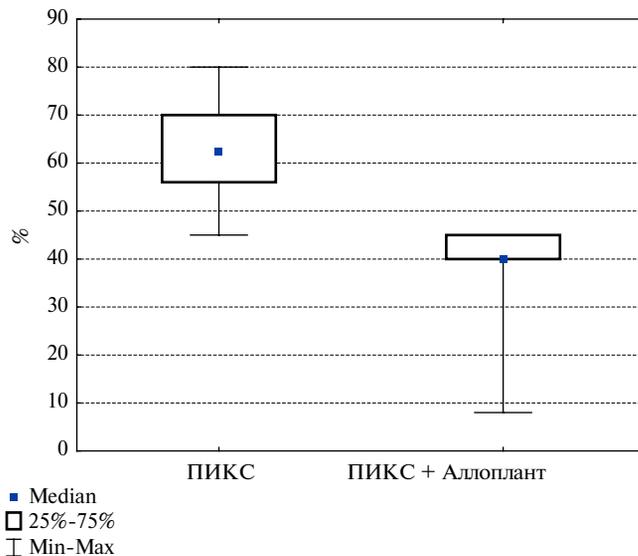


**Рис. 3.** Количество животных в группе с постинфарктным рубцом и аневризмой левого желудочка сердца крыс.

**Примечания:** по оси ординат: количество особей с постинфарктным рубцом и аневризмой в процентах (%), ПИКС — 2 группа, ПИКС + Аллоплант — 3 группа; \* —  $p < 0,05$  статистически значимое различие между группами.

Сократительную активность миокарда оценивали по инотропной реакции папиллярных мышц на изменение режимов стимуляции. Для этого прекращали электрическую стимуляцию мышц на 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30 и 60 сек (период покоя) [7]. Сопоставляли амплитуды регулярного и первого, после периода покоя, циклов сокращение-расслабление (рис. 2). Получали кривую механической реституции как зависимость между амплитудой первого после периода покоя цикла сокращение-расслабление и длительностью этих периодов. Такой методический подход позволяет оценить способность кардиомиоцитов освобождать и поглощать  $Ca^{2+}$  в ходе одиночного цикла сокращение-расслабление [7].

Результаты представлены в случае нормального распределения выборки в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение показателя,  $m$  — стандартной ошибки средней; в прочих случаях — медианы и процентилей,  $Me$  [25;75]. Достоверность полученных данных оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия U Манна-Уитни, для оценки качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .



**Рис. 4.** Размер зоны рубца сердца у крыс после формирования постинфарктного кардиосклероза.

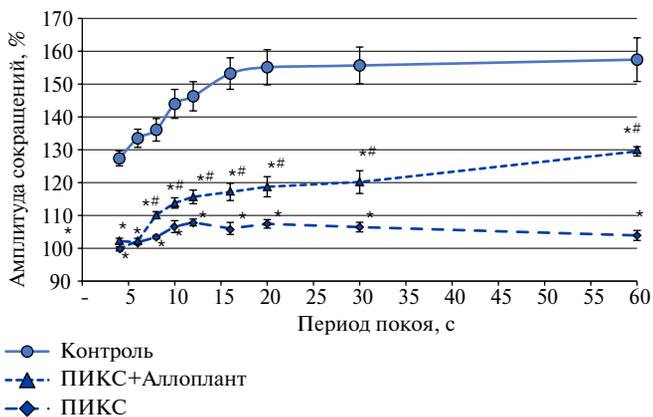
**Примечания:** по оси ординат: размер зоны рубца в % от свободной стенки левого желудочка сердца крысы, ПИКС — 2 группа, ПИКС + Аллоплант — 3 группа;  $p < 0,05$  статистически значимое различие между группами и.

## Результаты

Стенозирование коронарной артерии привело к гибели двух особей во 2-й группе. В 3-й группе случаев гибели животных при формировании ПИКС не наблюдалось.

ПИКС, после моделирования инфаркта миокарда, сформировался у всех животных 2-й группы (100%) (рис. 3), при этом, размер зоны рубца составил 62,5 (56;70)% от площади свободной стенки левого желудочка (рис. 4). У 7 (78%) особей этой группы наблюдалась выраженная аневризма стенки левого желудочка (рис. 3). В 3-й группе только у 5 (56%) крыс сформировался постинфарктный рубец после стенозирования коронарной артерии (рис. 3), что статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2 группой. Размер зоны рубца сердца у животных 3-й группы составил 40 (40,45)% от площади свободной стенки левого желудочка (рис. 4), а аневризма левого желудочка сформировалась только у 3 (33%) особей этой группы (рис. 3), в отличие от 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Исследование сократительной функции миокарда крыс показало, что инотропная реакция папиллярных мышц на периоды покоя значительно различалась между животными рассматриваемых групп (рис. 3). Так, амплитуда первого сокращения миокарда intactных животных уже после 4 с периода покоя превышала значения регулярных сокращений на  $27 \pm 2,28\%$ . С увеличением длительности периодов покоя амплитуда первого сокращения возрастала, и после 60 с составляла  $157 \pm 6,64\%$  относительно регулярных сокращений.



**Рис. 5.** Механическая релаксация изолированных папиллярных мышц сердца крыс.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  статистически значимые различия с контролем, # —  $p < 0,05$  статистически значимые различия с группой крыс с ПИКС.

Амплитуда первых сокращений миокарда животных 2-й группы после коротких периодов покоя не отличалась от значений регулярных циклов, т.е. периоды покоя не вызывали появления феномена потенциации, как это наблюдалось у контрольных животных. Увеличение длительности периодов покоя также не приводило к изменению амплитуды сокращений по сравнению с регулярными циклами сокращение-расслабление (рис. 5).

Прекращение стимуляции миокарда животных 3-й группы, при проведении теста, индуцировало появление феномена потенциации инотропного ответа. Так, после 8 с периода покоя наблюдалась потенциация инотропного ответа папиллярных мышц, которая составляла  $10 \pm 1,03\%$  и статистически значимо превышала инотропный ответ миокарда животных 2-й группы в аналогичных условиях. Увеличение длительности периода покоя вызывало повышение величины потенциации инотропного ответа миокарда 3-й группы крыс, при этом амплитуда инотропного ответа миокарда особей этой группы была статистически значимо больше аналогичных значений при тестировании миокарда животных 2-й группы.

### Обсуждение

Сердечная недостаточность является практически неизбежным итогом хронической ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, возникающих в результате нарушения коронарного кровотока [8]. Как следствие, миокард испытывает не только возросшую функциональную нагрузку, но и действие неблагоприятных факторов, связанных с нарушением кровоснабжения. Особенно это сказывается на состоянии миокарда в пограничной перинфарктной зоне. Продолжающаяся невосполнимая гибель

кардиомиоцитов в этой зоне создает условия для развития аневризмы и кардиосклероза. Именно поэтому правомерно говорить о развитии ремоделирования на клеточном уровне, которое затрагивает и процесс электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах [9, 10]. Стенозирование коронарной артерии является хорошо известным способом моделирования инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза в эксперименте [11]. В нашем исследовании стенозирование коронарной артерии привело к выраженной деструкции участка миокарда с замещением его соединительной тканью и развитием аневризмы. На рисунке 1 видно, что после такого воздействия папиллярные мышцы левого желудочка с полным основанием могут рассматриваться как участки миокарда, пограничные к рубцу. Как показало проведение тестовых воздействий с использованием периодов покоя, у животных с постинфарктным кардиосклерозом сократительный резерв миокарда значительно снижен, в отличие от интактных особей. Этот результат согласуется с ранее опубликованными нашими данными об изменении ритмоинотропной зависимости как миокарда животных с экспериментальной моделью ПИКС, так и изолированных трабекул, выделенных из биоптатов сердца больных хронической ишемической болезнью сердца [12]. Аналогичные данные сообщают и другие исследователи [9, 10]. Отсутствие потенциации инотропного ответа после периодов покоя или отрицательная динамика зависимости инотропной реакции от длительности периодов покоя обусловлены изменением в работе систем, ответственных за поддержание внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [7, 10]. Известно, что нарушение  $Ca^{2+}$ -аккумулирующей активности саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов является одним из патогенетических механизмов электрической нестабильности миокарда и угнетения его инотропных возможностей, в том числе и при сердечной недостаточности ишемического генеза [13].

В нашем исследовании было обнаружено, что после интрамиокардиальных инъекций бесклеточного аллогенного биоматериала животным наблюдалось снижение повреждающего воздействия стенозирования коронарной артерии. Так, у этих животных размер постинфарктного рубца был статистически значимо меньше, чем у крыс со стенозированной коронарной артерией без лечения, при этом, у животных не происходило формирования аневризмы левого желудочка. Этот результат хорошо согласуется с данными других исследователей [5], которые показали, что в ишемически поврежденной зоне после имплантации БАБ происходило его замещение с формированием васкуляризированной рыхлой соединительной ткани с прослойками мышечных волокон. Отмечено, что использование БАБ позволяло предупредить развитие постинфарктного фиброза. Основой этого процесса является спо-

способность продуктов биодegradации аллогенных биоматериалов ингибировать фиброз через систему мононуклеарных фагоцитов, а именно, M1, которые подавляют миграцию фибробластических клеток и секрецию противовоспалительных цитокинов, вызывающих фиброз. Также БАБ влияют на фенотипическое созревание макрофагов, поступающих в зону поражения и приводят к эффективному фагоцитозу некротического детрита, обладающего антигенностью, который также может стимулировать избыточный коллагеногенез [3, 5, 14, 15]. Авторы этих работ предполагают, что такой путь регенерации миокарда является более предпочтительным, чем простое рубцевание. Действительно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что использование децеллюляризованного аллогенного биоматериала в виде

интрамиокардиальных инъекций позволило снизить инфаркт-индуцированное повреждение миокарда и сохранить его сократительную активность. Результаты, полученные при проведении тестовых воздействий в виде периодов покоя, дают основание говорить, что в этом случае происходит не только сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов в периферической зоне, но создаются условия, предупреждающие их неблагоприятное ремоделирование.

### Заключение

Таким образом, стимуляция регенеративных способностей сердечной мышцы при экспериментальном инфаркте БАБ, изготовленным по технологии Аллоплант<sup>®</sup>, позволяет сохранять её функциональную состоятельность.

### Литература

- Muslimov SA, Musina LA, Lebedeva AI, et al. Morphological basis for the use of Alloplant biomaterials in tissue regeneration. *Morfologiya* 2008; 2: 92-3. (In Russ.) Муслимов С.А., Мусина Л.А., Лебедева А.И. и др. Морфологические основы применения биоматериалов Аллоплант для регенерации тканей. *Морфология* 2008; 2: 92-3.
- Kurchatova NN, Sibiriak SV, Khasanov RA, et al. Migration of mesenchymal stem cells to ALLOPLANT biomaterials: preliminary data. *Immunologiya Urala* Урала 2005; 4 (1): 17-8. (In Russ.) Курчатова Н.Н., Сибиряк С.В., Хасанов Р.А. и др. Миграция мезенхимальных стволовых клеток в биоматериалы ALLOPLANT: предварительные данные. *Иммунология Урала* 2005; 4 (1): 17-8.
- Lebedeva AI. Allogeneic spongy biomaterial — inhibitor of fibrosis of damaged skeletal muscle tissue. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal* 2014; 13 (4): 37-44. (In Russ.) Лебедева, А.И. Аллогенный губчатый биоматериал — ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани. *Российский биотерапевтический журнал* 2014; 13 (4): 37-44.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA, et al. The role of resident macrophages in the regeneration of skeletal muscle tissue induced by the Alloplant biomaterial. *Biomedecina* 2014; 2: 43-50. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. и др. Роль резидентных макрофагов в регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной биоматериалом Аллоплант. *Биомедицина* 2014; 2: 43-50.
- Musina LA, Muslimov SA, Shangina OP, et al. Stimulation of myocardial regeneration by allogeneic biomaterial. *Scientific notes of SPbGMU them. academica I.P. Pavlova* 2011; XVIII (2): 94-5. (In Russ.) Мусина Л.А., Муслимов С.А., Шангина О.Р. и др. Стимуляция регенерации миокарда аллогенным биоматериалом. *Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова* 2011; XVIII (2): 94-5.
- Afanasiev SA, Kondratieva DS, Rebrova Tyu, et al. Coupling of the Functional Stability of Rat Myocardium and Activity of Lipid Peroxidation in Combined Development of Postinfarction Remodeling and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2548689. DOI: 10.1155/2016/2548689
- Milani-Nejad N, Brunello L, Gyorke S, et al. Decrease in sarcoplasmic reticulum calcium content, not myofibrillar function, contributes to muscle twitch force decline in isolated cardiac trabeculae. *J Muscle Res Cell Motil* 2014; 35 (3-4): 225-34. DOI: 10.1007/s10974-014-9386-9.
- Ganyukov VI, Tarasov RS, Neverova YuN, et al. Long-term results of various approaches to revascularization in acute coronary syndrome without elevation of the ST segment and multiple coronary atherosclerosis. *Therapeutic archive* 2017; 89 (4): 29-34. (In Russ.) Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Неверова Ю.Н. и др. Отдаленные результаты различных подходов к реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и множественном коронарном атеросклерозе. *Терапевтический архив* 2017; 89 (4): 29-34. DOI: 10.17116/terarkh201789429-34
- Lou Q, Janardhan A, Efimov IR. Remodeling of calcium handling in human heart failure. *Adv Exp Med Biol* 2012; 740: 1145-74. DOI: 10.1007/978-94-007-2888-2\_52
- Pieske B, Maier LS, Schmidt-Schweda S. Sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> load in human heart failure. *Basic Res Cardiol* 2002; 97 (Suppl. 1): 163-171.
- Gomez AM, Guatimosim S, Dilly KW, et al. Heart failure after myocardial infarction: altered excitation-contraction coupling. *Circulation* 2001; 104 (6): P. 688-93.
- Afanasiev SA, Karpov RS, Kondratieva DS, et al. Inotropic rat myocardial reaction with postinfarction and diabetic remodeling to extrasystolic effects. *Pathol Physiol and Experim Therapy* 2011; 2: 29-33. (In Russ.) Афанасьев С.А., Карпов Р.С., Кондратьева Д.С. и др. Инотропная реакция миокарда крыс с постинфарктным и диабетическим ремоделированием на экстрасистолические воздействия. *Патол.физиол. и эксперим. Терапия* 2011; 2: 29-33.
- Bers D, Eisner D, Valdivia H. Sarcoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup> and Heart Failure Roles of Diastolic Leak and Ca<sup>2+</sup> Transport. *Circ Res* 2003; 93: 487-90.
- Muldashev ER, Muslimov SA, Musina LA, et al. The role of macrophages in the tissues regeneration stimulated by the biomaterials. *Cell and tissue banking* 2005; 6 (2): 99-107.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Morphological features of macrophages and their cytokine profile in the regeneration of skeletal muscle tissue under plastic allogeneic spongy biomaterial. *Cytokines and inflammation* 2015; 14 (1): 27-33. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Морфологические особенности макрофагов и их цитокинового профиля в регенерации скелетной мышечной ткани при пластике аллогенным губчатым биоматериалом. *Цитокины и воспаление* 2015; 14 (1): 27-33.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. МЕСТО САРТАНОВ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В XXI ВЕКЕ

Конради А. О.<sup>1</sup>, Жданова О. Н.<sup>2</sup>, Ротарь О. П.<sup>1</sup>, Карпов Ю. А.<sup>3</sup>, Подзолков В. И.<sup>4</sup>, Лебедев П. А.<sup>5</sup>, Чесникова А. И.<sup>6</sup>, Небиеридзе Д. В.<sup>7</sup>, Миллер О. Н.<sup>8</sup>, Соловьева Е. В.<sup>9</sup>, Куликов А. Н.<sup>10</sup>

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 76–81  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-76-81>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ НМИЦ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>Сеченовский Университет, Москва; <sup>5</sup>Институт Профессионального образования СамГМУ, Самара; <sup>6</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону; <sup>7</sup>ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>8</sup>Новосибирский Государственный Медицинский Университет, Новосибирск; <sup>9</sup>Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород; <sup>10</sup>Военно-Медицинская академия им. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Конради А. О. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, зав. научно-исследовательским отделом

артериальной гипертензии, Жданова О. Н. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Ротарь О. П. — д. м. н., зав. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Карпов Ю. А. — профессор, д. м. н., руководитель отдела ангиологии института клинической кардиологии, Подзолков В. И. — профессор, д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2, Лебедев П. А. — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава Самарской области по функциональной диагностике, зав. кафедрой терапии ИПО, Чесникова А. И. — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Небиеридзе Д. В. — профессор, д. м. н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Миллер О. Н. — д. м. н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Соловьева Е. В. — к. м. н., доцент кафедры терапии, Куликов А. Н. — д. м. н., профессор, врач-кардиолог высшей категории, зам. начальника кафедры пропедевтики внутренних болезней.

Дата проведения: 12.03.2018

## ARTERIAL HYPERTENSION WORKGROUP RESOLUTION. THE ROLE OF SARTANS IN TREATMENT OF SYSTEMIC HYPERTENSION IN THE 21ST CENTURY

Konradi A. O.<sup>1</sup>, Zhdanova O. N.<sup>2</sup>, Rotar O. P.<sup>1</sup>, Karpov Yu. A.<sup>3</sup>, Podzolkov V. I.<sup>4</sup>, Lebedev P. A.<sup>5</sup>, Chesnikova A. I.<sup>6</sup>, Nebieridze D. V.<sup>7</sup>, Miller O. N.<sup>8</sup>, Solovjova E. V.<sup>9</sup>, Kulikov A. N.<sup>10</sup>

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 76–81  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-76-81>

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>Miasnikov Scientific Medical Research Center of Clinical Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; <sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical

University of the Ministry of Health, Moscow; <sup>5</sup>Institute for Professional Education of SamSMU, Samara; <sup>6</sup>Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu; <sup>7</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; <sup>8</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>9</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod; <sup>10</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia.

На протяжении последнего десятилетия сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться лидирующей причиной смертности как во всем мире [1], так и в России [2]. Одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний является артериальная гипертензия (АГ) [3]. В связи с этим, одним из важных условий, обеспечивающих снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности, является своевременное назначение адекватной антигипертензивной терапии [4, 5]. Несмотря на стремительное развитие фармацевтического рынка в России и наличие большого количества кардиологических препаратов, среди 40% взрослого населения, из числа страдающих АГ, лишь 23% эффективно контролируют артериальное давление (АД) [6]. Недостаточная эффективность контроля АД может быть объяснена рядом причин, среди которых и нерациональный выбор лекарственных препаратов

и/или их комбинаций, и низкая приверженность пациентов к АГ терапии, развитие нежелательных реакций, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ, требующих индивидуального подхода к выбору терапии (например, заболевания почек, метаболические нарушения, сахарный диабет и т.д.) [5]. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ, для начальной и поддерживающей терапии АГ рекомендовано 5 классов лекарственных препаратов: блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), ингибиторы АПФ, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция. При этом, рекомендуется индивидуальный подход к выбору лекарственного препарата в каждой конкретной ситуации, с учетом наличия данных о применении препарата в этой ситуации в клинических исследованиях или данных о более высокой эффективности при конкретных типах поражений органов-мишеней [5, 7]. Одним из наиболее изучен-

ных и рекомендуемых на всех стадиях сердечно-сосудистого континуума классов АГ препаратов являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны) [8]. По данным мета-анализа плацебо-контролируемых исследований Law M, et al., терапия сартанами приводит к наибольшему снижению среднесуточного систолического АД (САД) по сравнению с другими классами АГ препаратов [9]. В этом же мета-анализе было показано, что сартаны среди всех классов АГ препаратов обладают наиболее благоприятным профилем безопасности, сопоставимым в случае применения стандартных дозировок с профилем безопасности плацебо [9]. Благоприятный профиль безопасности обеспечивает высокую приверженность пациентов с АГ терапии сартанами [10], что в совокупности с высокой эффективностью позволяет рекомендовать назначение сартанов в большинстве клинических ситуаций [11].

Весьма важным требованием к антигипертензивным препаратам является способность обеспечивать контроль АД в течение суток, т.к. ночные и ранние утренние часы являются самыми опасными по частоте развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ [12]. За счет длительного периода полувыведения (до 24 часов), телмисартан обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом (до 48 часов) по сравнению с другими сартанами, что позволяет эффективнее других представителей класса контролировать АД, особенно, в ночные и ранние утренние часы при однократном приеме препарата в сутки [13, 14]. В клиническом исследовании по сравнению выраженности и продолжительности антигипертензивного эффекта после однократного приема телмисартана 80 мг и валсартана 160 мг/сут., а также при пропуске дозы у пациентов с мягкой и умеренной АГ, телмисартан оказывал более выраженный и продолжительный антигипертензивный эффект по сравнению с валсартаном, особенно, в ночные и ранние утренние часы [15].

В одном из крупнейших клинических исследований ONTARGET с включением более 25000 пациентов группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) было показано, что эффективность терапии телмисартаном 80 мг в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) была сопоставима с рамиприлом 10 мг (европейским “золотым стандартом” терапии АГ), но отличалась более благоприятным профилем безопасности, в частности, в отношении частоты развития кашля и ангионевротического отека [16]. Все пациенты с АГ и высоким риском ССЗ, у которых отмечалась непереносимость иАПФ, были включены в исследование TRANSCEND и получали основную оптимальную терапию АГ: статины — 62%, бета-блокаторы — 57%, ацетилсалициловая кислота-76%, клопидогрел — 11%, диуретики —

28%, антагонисты кальция — 33%. По результатам исследования, добавление телмисартана к основной терапии АГ позволяло дополнительно снизить риск ССО на 13% [17]. На основании результатов этих клинических исследований телмисартан был включен в рекомендации по диагностике и лечению АГ как единственный препарат среди сартанов, показанный для снижения риска ССО у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССО даже при высоком нормальном АД (в исследовании ONTARGET только 60% пациентов имели диагноз АГ [16]) [18]. Это уникальное показание для назначения было включено и в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата: “снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе)” [13].

Таким образом, телмисартан является предпочтительным для терапии пациентов с АГ, обеспечивая более длительный и эффективный контроль АД в течение суток, а также снижение риска развития ССЗ и смерти, по сравнению с остальными представителями класса сартанов [11, 13, 14].

В ситуациях, когда не удается достичь целевого уровня АД при монотерапии, в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ, пациентам может быть рекомендована комбинированная терапия [4, 5]. Комбинации сартан + гидрохлортиазид (ГХТЗ) (например, телмисартан + ГХТЗ) за счет добавления низких метаболически нейтральных доз гидрохлортиазида обеспечивают более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией, а также более быстрое достижение целевого уровня АД [19]. Так, в исследовании по оценке эффективности и безопасности фиксированной комбинации телмисартана 80 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг среди пациентов с мягкой и умеренной АГ, недостаточно контролируемой монотерапией телмисартаном 80 мг, достижение целевого уровня АД при применении фиксированной комбинации осуществлялось уже к 4 неделе терапии [19]. Как и в случае монотерапии, комбинированная терапия телмисартаном и ГХТЗ за счет длительного периода полувыведения телмисартана обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом среди всех комбинаций сартанов с ГХТЗ [20], что позволяет и комбинации контролировать АД в течение суток, а также в ночные и ранние утренние часы. Так, в сравнительном исследовании по оценке эффективности и безопасности терапией фиксированной комбинацией телмисартана 80 мг и ГХТЗ 12,5 мг и фиксированной комбинацией валсартана 160 мг и ГХТЗ 12,5 мг при однократном приеме в сутки среди пациентов с АГ и высоким ССР (сахарный диабет 2 типа, ожирение), терапия

комбинацией телмисартан + ГХТЗ приводила к развитию более выраженного и длительного АД эффекта в течение суток [21]. Кроме высокой эффективности фиксированная комбинация телмисартан и ГХТЗ обладает и благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, по данным мета-анализа 30 двойных слепых рандомизированных исследований, с профилем безопасности монотерапии телмисартаном и плацебо [22]. Входящий в состав фиксированной комбинации ГХТЗ, по сравнению с другими тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, реже вызывает развитие повышения уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в крови, что вносит дополнительный положительный вклад в профиль безопасности комбинации [23].

По данным разных авторов, около 60% пациентов с АД имеют метаболические нарушения, которые затрудняют достижение целевого уровня АД [24]. В то же время, примерно у 30% пациентов с АД одним из метаболических нарушений является повышение уровня мочевой кислоты, что негативно влияет на тяжесть течения АД и повышает риск развития ССО и смерти [25]. В связи с этим, для данной категории пациентов актуальным является не только эффективное снижение АД, но и коррекция метаболических нарушений [26]. В рекомендациях по ведению пациентов с АД и метаболическими нарушениями, комбинация сартанов с антагонистами кальция является одной из наиболее предпочтительных у данной категории пациентов, т.к. обладает наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов [24].

В 2017г на российском фармацевтическом рынке появился комбинированный препарат Лозап АМ (Санофи, Франция) — оригинальная фиксированная комбинация лозартана с уникальной солью амлодипина камзилат, обладающей большей термо- и фотостабильностью по сравнению с солью амлодипина, входящей в состав других АД комбинаций [27-29]. По данным клинического исследования LOTNAR, Лозап АМ обладает более выраженным и длительным антигипертензивным эффектом: отмечалось в два раза более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией лозартаном [29]. Дополнительным уникальным преимуществом комбинации лозартан+амлодипин по сравнению с комбинациями других сартанов с амлодипином при терапии пациентов с АД, является уникальный урикозурический эффект: выраженное снижение уровня мочевой кислоты за счет механизма действия лозартана [31-33].

Как известно, помимо эффективности не менее важной характеристикой препарата, влияющей на приверженность терапии пациентов, является безопасность [34]. Так, в исследовании LOTNAR, при длительной терапии фиксированной комбинацией Лозап АМ периферические отеки развивались реже

в 4-5 раз по сравнению с монотерапией амлодипином [30], что объясняется синергией компонентов препарата [35]. Эти данные коррелируют с результатами мета-анализа 25 рандомизированных клинических исследований с включением более 15000 пациентов: частота развития периферических отеков и связанных с ними отказов от терапии была существенно ниже при применении блокаторов кальциевых каналов в комбинации с блокаторами РААС [36].

Кроме того, особого внимания требуют пациенты с АД и сопутствующим поражением почек. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что АД, наряду с СД, является основной причиной развития хронической болезни почек (ХБП) [37]. При этом как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), так и появление альбуминурии не только повышают риск развития терминальной стадии ХБП и потребности в гемодиализе, но и ассоциированы со значительным ухудшением прогноза в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний [38]. В связи с этим, очень большое значение имеет раннее выявление признаков поражения почек и своевременное назначение препаратов, обладающих нефропротективным эффектом.

В России распространенность ХБП среди пациентов с АД достаточно высока. По данным исследования ХРОНОГРАФ [38], у пациентов с АД распространенность снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составила 34,8%, альбуминурии выше 30 мг/г — 32,6%. При этом, один из этих факторов был обнаружен у 49% — почти половины пациентов с АД.

В соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по лечению АД, пациентам с АД необходимо измерять клиренс креатинина и определять наличие белка в моче [4, 5]. В случае выявления поражения почек (в том числе, микроальбуминурии и протеинурии) при выборе АД терапии необходимо отдавать предпочтение блокаторам РААС: ингибиторам АПФ и сартанам [39].

В исследованиях по влиянию на прогрессирование поражения почек у пациентов с АД изучалось несколько препаратов из группы блокаторов РААС [40]. Большинство из них исследовалось на каком-то одном из этапов прогрессирования ХБП: протеинурии, микроальбуминурии, наличии нескольких факторов риска развития ХБП, в большинстве случаев — сахарного диабета [40]. Выделяется на этом фоне ирбесартан — препарат, нефропротективное действие которого изучалось на разных стадиях ХБП — от микроальбуминурии до протеинурии [41, 42].

Ирбесартан изучался в 2 исследованиях: IRMA-2 и IDNT [41, 42]. В исследование IRMA-2 были включены пациенты с АД и факторами риска и различной степенью микроальбуминурии (экскреция альбумина 20-200 мкг/мин). В исследовании было показано, что терапия ирбесартаном в дозировке 300 мг снижала

частоту развития новых случаев диабетической нефропатии на 70% по сравнению со стандартной терапией [41]. Кроме того, у 34% пациентов в группе ирбесартана 300 мг была отмечена нормализация уровня белка в моче [41]. Исследование IDNT было запланировано для изучения нефропротективного эффекта ирбесартана у пациентов с более тяжелым поражением почек: протеинурией более 900 мг/сут. [43]. В этом исследовании ирбесартан также продемонстрировал снижение риска прогрессирования нефропатии. Ирбесартан на 23% снизил риск наступления комбинированной конечной точки (время до удвоения сывороточного креатинина, развития терминальной почечной недостаточности или смерти) по сравнению с амлодипином. У 33% пациентов на терапии ирбесартаном 300 мг было отмечено снижение уровня протеинурии [42].

В случае, если при терапии ирбесартаном пациенты не достигают целевых цифр АД, возможно использование комбинированной терапии, в частности, фиксированной комбинацией ирбесартана и амлодипина. Сочетание этих препаратов продемонстрировало существенно более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с монотерапией ирбесартаном и амлодипином [43]. В исследовании в российской популяции пациентов с АГ было показано, что применение фиксированной комбинации ирбесартана и амлодипина в различных дозировках позволило достичь контроля АД у 93% пациентов, не контролируемых на монотерапии ирбесартаном или амлодипином [44].

### Заключение

Таким образом, на основании клинического опыта применения, а также данных многочисленных клинических исследований, блокаторы рецепторов к ангиотензину (сартаны) являются одним из наиболее эффективных и безопасных классов АГ препаратов среди рекомендуемых для терапии пациентов с АГ, снижающих риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. При этом, в соответствии с Российскими и Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ, выбор препарата из класса должен быть обусловлен его доказательной базой в каждой конкретной клинической ситуации [4]. Так, телмисартан более предпочтителен в ситуации АГ и неконтролируемого АД в течение суток за счет обеспечения более длительного и эффективного контроля АД, а также снижения риска развития СС осложнений и смерти у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями [13]. Ирбесартан может рассматриваться как оптимальный препарат для лечения пациентов с признаками поражения почек [45]. В случаях, когда при монотерапии пациентам не удается достичь целевого уровня АД, в соответствии с рекомендациями по лечению АГ, показано назначе-

ние комбинированной терапии [4, 5]. Преимущество имеют фиксированные комбинации, т.к. за счет обеспечения более выраженного пролонгированного АГ эффекта и благоприятного профиля безопасности по сравнению с монотерапией отдельными компонентами позволяют быстрее достичь целевого уровня АД, снизить риск сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а также повысить приверженность пациентов к терапии [4, 5]. В рекомендациях по лечению АГ среди комбинаций сартанов наиболее предпочтительными являются комбинации сартанов с тиазидными диуретиками и антагонистами кальция [4, 5]. Среди комбинаций с тиазидными диуретиками можно отметить комбинацию телмисартана и гидрохлоротиазида благодаря наличию выраженного дополнительного антигипертензивного эффекта по сравнению с монотерапией [19]. Для терапии пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в частности, повышением уровня мочевой кислоты, может рассматриваться фиксированная комбинация лозартана и амлодипина за счет уникального урикозурического эффекта лозартана [31, 32]. У пациентов с АГ и признаками поражения почек при не достижении целевых цифр АД на монотерапии ирбесартаном возможен перевод на терапию фиксированной комбинацией ирбесартана с амлодипином [43, 44].

**Клинический случай.** Пациент, К. 55 лет. Жалобы на периодическое повышение АД утром и вечером до 145-150/95-100 мм рт.ст. в последние 2 мес., полгода назад был поставлен диагноз ИБС, стенокардия напряжения 1 ФК: пациент отмечал возникновение болевых ощущений жгучего характера в области левой половины грудной клетки на фоне стресса или после выраженной физической нагрузки длительностью около 3 мин (исчезали после прекращения нагрузки). В настоящее время частота жалоб на возникновение болей в области левой половины грудной клетки значительно уменьшилась. Принимает валсартан в дозировке 80 мг/сут., аторвастатин 20 мг, бисопролол 5 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг. Отмечает, что в последнее время в связи с учащимся повышением АД вечером вынужден принимать дополнительно еще одну таблетку валсартана 80 мг. Курит, работа связана с финансовой ответственностью и частыми стрессовыми ситуациями. Родители страдают АГ, отец перенес ОИМ в 50 лет. При осмотре: рост 176 см, масса 75 кг, ИМТ 24 кг/м<sup>2</sup>, АД на момент осмотра 150/95 мм рт.ст., ЧСС 78 в мин.

Результаты лабораторных и инструментальных анализов. Общий анализ мочи, общий анализ крови — показатели в пределах нормы, липидный профиль: общий холестерин — 4,6 ммоль/л, ЛПНП — 2,3 ммоль/л, биохимический анализ крови — показатели в пределах нормы, ЭКГ и ЭхоКГ — без патологии. Результат тредмил-теста — положительный, адаптация к нагрузкам снижена.

Заключение: АГ III стадии, 1 степени. Риск 4 (очень высокий). ИБС, стенокардия напряжения I ФК. Дислипидемия.

Рекомендации пациенту на основании анамнеза и результатов лабораторных и инструментальных анализов: отказ от курения, низкосолевого питания, изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, умеренная физическая активность, телмисартан (Телзап<sup>®</sup>, Санофи, Франция) 80 мг, Розукард<sup>®</sup> (Санофи, Франция) 20 мг, бисопролол 5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг. Повторный осмотр через 1 мес., контроль АД и липидного профиля.

Через 1 мес. пациент пришел на повторный осмотр. Данные врачебного осмотра: АД 135/85 мм рт.ст., данные лабораторных исследований: общий холестерин снизился до 3,9 ммоль/л, а ЛПНП — до 1,7 ммоль/л. Пациент соблюдает рекомендации врача, отмечает прекращение утренних и вечерних подъемов АД; однократного приема в сутки 80 мг препарата Телзап<sup>®</sup> пациенту достаточно для поддержания АД на постоянном уровне, в среднем не выше 135/80-85 мм рт.ст., болевых ощущений в левой половине грудной клетки и за грудиной не было. Пациенту рекомендовано продолжение немедикаментозной и медикаментозной терапии и повторный осмотр через 3-6 мес.

## Литература

- World Health organization. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (January 2017) дата последнего доступа 12.01.2018.
- Данные Росстат, [www.gks.ru](http://www.gks.ru) дата последнего доступа 12.01.2018.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002 Nov 2; 360 (9343): 1347-60.
- Diagnosics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*; 2015 (1): 3-30. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник*, 2015 (1): 3-30.
- 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159-219.
- Boysov 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. и соавт. 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.
- Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31 (7): 1281-357.
- Dzau VJ, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19; 114 (25): 2850-70. Schrader J, et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005 Jun; 36 (6): 1218-26. Haller H, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. March 10, 2011 *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17. Parving, et al. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2. September 20, 2001 *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8. Lewis EJ, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20; 345 (12): 851-60. Carson P, et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005; 11: 576-85. Papademetriou V, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15; 44 (6): 1175-80. Pfeffer MA, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003 Sep 6; 362 (9386): 759-66. Erratum in: *Lancet*. 2009 Nov 21-2009 Nov 27; (9703): 1744. Brenner, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 861-9. Pitt B, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6; 355 (9215): 1582-7. Dickstein K, et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60. Dahlöf B. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23; 359 (9311): 995-1003. Cohn JN. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6; 345 (23): 1667-75. NAVIGATOR study group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477-90. Pfeffer M.A. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13; 349 (20): 1893-906. Julius S, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 Jun 19; 363 (9426): 2022-31. Mann JF, et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16; 372 (9638): 547-53.
- Law M, et al. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assessment* 2003; 7 (31).
- Conlin PR, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23: 1999-2010.
- Ruilope LM. Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk. *Journal Current Medical Research and Opinion*. 2011, 27 (8): 1673-82.
- Manfredini R, et al. Circadian Variation in Stroke Onset: Identical Temporal Pattern in Ischemic and Hemorrhagic Events. *Chronobiology International*. 2005; 22 (3): 417-53.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап — ЛП-003545, 09.08.2017.
- Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Апровель — ЛП-001260, 23.11.2016, Кардосал 20 — ЛСР-000628/10, 06.02.2017, Эдарби — ЛП-002359, 11.07.2016, Атаканд — П N014373/01, 25.12.2015, Теветен — П N012018/01, 20.04.2016, Диован — ЛП-002136, 12.04.2016.
- White WB, et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens* 2004; 17: 347-53.
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10; 358 (15): 1547-59.
- The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE in tolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
- Chazova IE. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *System Hypertension* 2010; 3: 5-26. (In Russ.) И.Е. Чазова и соавт. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26.
- Lacourciere, et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus HCTZ in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *Journal of Human Hypertension*, 2001, (15): 763-70.
- Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Лозап<sup>®</sup> Плюс ЛСР-000084, 04.09.2014, Телзап<sup>®</sup> Плюс ЛП-004359, 27.11.2017, Коапровель<sup>®</sup> ЛП-001027, 08.11.2016, Кардосал<sup>®</sup> Плюс ЛСР-007457/10, 04.10.2013, Атаканд<sup>®</sup> Плюс ЛСР-001340/08, 25.10.2017, Теветен<sup>®</sup> Плюс ЛС-000319, 27.04.2016, Ко-Диован<sup>®</sup> ЛП-000689, 07.05.2015.
- Sharma AM, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6: 28.
- Schumacher H, et al. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. *Blood Press Suppl*. 2008 Jun; 1: 32-40.
- Musini V, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 29 (5): CD003824.
- Kobalava ZD. Is uric acid a marker and/or a new risk factor for cardiovascular complications? *Clinical pharmacology and therapy*. 2002 (11) 3: 32-9. (In Russ.) Кобалава Ж.Д. Мочевая

- кислота — маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений? Клиническая фармакология и терапия. 2002; (11) 3: 32-9.
25. Chazova IE, et al. Recommendations for management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders. *Cardiologicheskij Vestnik* 2014; XIX (XXI): 1: 4-57. (In Russ.) Чазова И. Е. и соавт. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник* 2014; XIX (XXI): 1: 4-57.
  26. Mamedov MN, et al. Metabolic syndrome — more than a combination of risk factors: the principles of diagnosis and treatment. *Manuals for doctors*, 2006, 48 p. (In Russ.) Мамедов М. Н. Метаболический синдром — больше чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. *Пособие для врачей*, 2006, с. 48.
  27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лозап АМ — ЛП-001481, 03.04.2017.
  28. Kim HK, et al. Patent: (s)-(-)-amlodipine camsylate or a hydrate thereof and a pharmaceutical composition comprising them. <http://www.findpatent.ru/patent/240/2403241.html>.
  29. Moon JH, et al. Patent: Amlodipine camsylate, a process for its preparation and a pharmaceutical composition based on it. <http://www.freepatent.ru/patents/2241701>.
  30. Kohlmann OJr, et al. The LOTHAR study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006 Jan; 86 (1): 39-51.
  31. Nidhi S, et al. The effects of Amlodipine plus Losartan combination versus Amlodipine alone on serum uric acid levels in hypertension at a tertiary care hospital of north India. *World Journal of Pharmaceuticals Science.* 2016; 4 (11): 195-9.
  32. Nishida, et al. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study. *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12: 159.
  33. Hamada T, et al. Uricosuric Action of Losartan via the Inhibition of Urate Transporter 1 (URAT 1) in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*, 2008; 21 (10): 1157-62.
  34. Konradi AO, et al. Insufficiency adherence to the treatment of hypertension: the causes and ways of correction. *Arterial hypertension* 2004; 10, 3: 137-43. (In Russ.) Конради А. О. и др. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Consilium Medicum.* 2004; 10, 3: 137-43.
  35. Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Jan; 8 (1): 53-6. Review.
  36. Makani H, et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. *The American Journal of Medicine* (2011) 124: 128-35.
  37. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; (13) 5: 1338-49.
  38. Kobalava ZD, et al. National recommendations: Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical pharmacology and therapy*, 2014; 23 (3): 4-27. (In Russ.) Кобалава Ж. Д. и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (3): 4-27.
  39. Kobalava ZD, et al. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: the results of an epidemiological study CHRONOGRAPH. *Cardiology* 2017, 57 (10): 39-44. (In Russ.) Кобалава Ж. Д. и др. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология.* 2017; 57 (10): 39-44.
  40. Roscioni SS, et al. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10: 77-87.
  41. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 870-8.
  42. Lewis EJ, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20; 345 (12): 851-60.
  43. Bobrie G. Investigators ICS. I-COMBINE study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther* 2012; 34: 1705-19. Bobrie G. Investigators IAS. I-ADD study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with irbesartan monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with irbesartan 150 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther* 2012; 34: 1720-34.e1723.
  44. Kobalava ZD. Fixed combination irbesartan/amlodipine: efficacy and safety of 4 dose regimens in patients with arterial hypertension. *Cardiology* 2014; 6: 15-20. (In Russ.) Кобалава Ж. Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014; 6: 15-20.
  45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апровель — ЛП-001260, 23.11.2016.

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Международная группа исследователей (Grimaldi-Bensouda, et al., 2018) сообщает о результатах сравнения клопидогрела, тикагрелора и прасугрела в отношении развития повторного инфаркта миокарда. Исследование проводилось по регистрам острого коронарного синдрома — у пациентов, госпитализированных снова по поводу инфаркта миокарда. Изучено 1047 случаев и 2234 сравнимых представителей когорты. Отношение рисков по наступлению события было, соответственно, для тикагрелора и прасугрела — 0,65 и 0,71 относительно клопидогрела. Отношения рисков отличались по типам событий.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Приводятся данные исследования канаглифлозина у больных сахарным диабетом 2 типа в отношении сердечно-сосудистых событий (исследование CANVAS). Сравнение проводилось с плацебо, было включено 10142 участника, средний период наблюдения 188 недель. Отношение рисков развития сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью было 0,78 для канаглифлозина в сравнении с плацебо. Такое преимущество сохранялось во множестве подгрупп по различным показателям.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Авторы из Швеции обнаружили, что изменения индекса массы тела (ИМТ) в период пубертата являются новым фактором риска развития сердечной недостаточности (СН) у мужчин по взрослому возрасту. Kindblom, et al. (2018) проанализировали данные 37 тысяч мужчин, рождённых в 1945-1961 гг, для которых был известен ИМТ в 8-летнем возрасте и в 20 лет. Информация по СН была получена из национального регистра (342 первые госпитализации). Связь изменения ИМТ с развитием СН была J-образной. Отношение рисков между верхним и нижним квартилями изменения оказалось 2,29. Появление избыточной массы в период пубертата ведёт к повышению риска в 3,14 раза.

(По данным: *J Intern Med*, 2018)

Авторы из США, Finn, et al. (2018) изучали наличие висцеральных инфарктов у пациентов с криптогенными ишемическими инсультами. У 227 пациентов с инсультом они провели компьютерную томографию области живота с контрастированием, обнаружив висцеральные инфаркты у 59 (35 в почках, 27 в селезёнке). Наличие таких инфарктов менялось в зависимости от источника эмболии: они были в 34,2% случаев при кардиоэмболическом инсульте, в 23,9% при инсультах неуточнённой этиологии, в 12,5% при атеротромбозе крупной артерии. Авторы

заключают, что кардиоэмболия высоко вероятно вовлекает не один бассейн артерий.

(По данным: *Stroke*, 2018)

Авторы из Швейцарии, Burkard, et al. (2018) обращаются к вопросу измерения “офисного” артериального давления (АД). Проведено кросс-секционное одноцентровое исследование 1000 пациентов. После 5-минутного отдыха измерялось сидя АД четырёхкратно через две минуты. Первое измерение сопоставлялось с третьим и четвёртым. У 3,4% исходно нормотензивных лиц выявлена маскированная гипертензия, а у 34,3% с исходно повышенным АД показана гипертензия “белого халата”. Различия в уровне АД более 10 мм рт.ст. между измерениями были у 25,9% по систолическому и у 6,4% по диастолическому.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Авторы из Японии изучали возможности более раннего обнаружения дисфункции электрода имплантированного устройства у пациентов с телемониторингом. В период с 2009 по 2016 гг было под удалённым наблюдением 1873 пациента. За в среднем 775 дней наблюдения произошло 42 события дисфункции электрода, включая 15 — у имплантированного кардиовертера. По наличию аритмических изменений количество выявленных дисфункций было выше, чем при стандартном измерении импеданса. Авторы заключают, что при телемониторинге есть возможность значительно раньше выявить нарушения работы имплантированных устройств по изменениям ЭКГ.

(По данным: *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018)

В США проведено исследование ведения больных сердечной недостаточностью комплексное (с участием социального работника и с психосоциальной поддержкой) в сравнении со стандартным ведением. Было рандомизировано 314 пациентов, поровну в группы интервенции и контроля. Показана достоверная разница в улучшении по Канзаскому опроснику, в группе исследования более выраженном. Однако, не было достоверных различий в выраженности симптомов, числе госпитализаций и летальности.

(По данным: *JAMA Intern Med*, 2018)

Продолжаются исследования смены разных режимов антитромбоцитарной терапии. Так, Franchi, et al. (2018) сообщают о смене тикагрелора на клопидогрел в протоколе SWAP-4 — рандомизированном проспективном открытом исследовании. Показано, что “де-эскалация” с тикагрелора на клопидогрел ассоциирована с повышением реактивности тромбоцитов. Переход через нагрузочную дозу клопидогрела смягчает этот переход.

(По данным: *Circulation*, 2018)

**ИТОГИ ФОРУМА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ ФАКТPLUS2018**

Уважаемые коллеги!

Благодарим вас за участие в 3-й международный Форум АнтиКоагулянтной+антиагрегантной Терапии (**ФАКТplus2018**), который состоялся 22-24 марта 2018г в г. Москве, в отеле “Золотое кольцо”.

Всего в Форуме приняло участие 808 участников из 86 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Смоленска, Краснодара, Курска, Екатеринбурга, Новосибирска, Йошкар-Олы, Бийска, Твери, Владимира, Владивостока, Иркутска, Казани, Томска, Уфы, Калининград и многих других городов, а также 46 иностранных специалистов из разных стран мира: Великобритании, Канады, Греции, Сербии, Болгарии, Белоруссии, Украины, Франции, Эстонии, Молдовы, Армении, Казахстана, Киргизии и Молдавии.

В научной программе ФАКТplus2018 были представлены пленарные и секционные заседания, в целом составляющие эффективную дискуссионную площадку для обмена мнениями между российскими и зарубежными специалистами различного профиля, активно использующих антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию. Всего выступили 166 докладчика, прозвучало 12 пленарных докладов, 5 из которых были сделаны иностранными лекторами,

было организовано 30 секционных заседаний и 1 практический мастер-класс.

Научная программа ФАКТplus2018 прошла аккредитацию в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО) с присвоением 18 кредитных баллов.

Для специалистов, которые очно принимали участие на форуме ФАКТplus2018, индивидуальный код НМО доступен в Личном кабинете участника в разделе “НМО” <https://anticoagulants.confreg.org/nmo-2018/>

Индивидуальный код подтверждения является буквенно-числовой комбинацией состоящей 13 символов и имеет вид XXXX-XXXXXXXX. В коде используются латинские буквы (кроме “O”) и цифры. Для активации кода необходимо ввести код без учета регистра ввода, дополнительных пробелов и символов. **ВНИМАНИЕ:** Буква “O” в коде не используется, следует вводить “ноль”!

Код НМО можно активировать на сайте <http://www.sovetnmo.ru> в Личном кабинете в разделе “План”. Подробнее

Будем рады видеть Вас на следующем форуме **ФАКТplus2019**, который состоится **21-23 марта 2019 года!**

С уважением,  
Технический секретариат  
Конференции **ФАКТplus2018**  
Тел.: +7 (499) 390-34-38  
E-mail: [anticoagulants@yandex.ru](mailto:anticoagulants@yandex.ru)  
[www.anticoagulants.ru](http://www.anticoagulants.ru)

**ИТОГИ VII МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ**

В Москве, в здании Российской академии наук 21-23 марта 2018г состоялся очередной ежегодный VII Международный форум кардиологов и терапевтов. По сложившейся традиции — это масштабное научно-образовательное мероприятие проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук, Всемирной Федерации сердца, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России и Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

Согласно итогам в Форуме за 3 дня приняли около **1200 делегатов, включая докладчиков из 67 субъектов РФ** и зарубежных стран (США, Турция, Корея, Израиль, Чехии, Белоруссия, Молдова, Узбекистан, Казахстан, Киргизия и Азербайджан).

В научной программе Форума приняли участие ведущие специалисты в области кардиологии, кардиохирургии, неврологии, пульмонологии, эндокринологии, а также нефрологи, ревматологи, гастроэнтерологи и врачи общей практики. Особое внимание в программе было уделено вопросам диспансеризации населения и организации кардиологической службы, факторам риска, интервенционной кардиологии, хирургическому лечению, аритмиям, реабилитации, а также сочетанным заболеваниям, число которых непрерывно растет, в т.ч. в связи со старением населения и повышением эффективности лечения острых и хронических ситуаций. В работе Форума были организованы симпозиумы военных врачей.

Ключевая статистика по научной программе форума:

- 45 симпозиумов, школ, мастер классов, круглых столов и клинических семинаров.

- 214 докладчиков, в том числе 8 академиков, 3 члена-корреспондента РАН, и 150 профессоров.

- 5 совместных симпозиумов с представителями стран ближнего и дальнего зарубежья.

Также традиционно, в рамках научной программы Форума, состоялось два симпозиума молодых ученых, где выступили 16 докладчиков в возрасте до 35 лет из разных городов РФ и стран СНГ.

Координационный совет при Минздраве РФ присвоил Форуму 18 кредитных часов непрерывного медицинского образования.

В сборник научных материалов вошли 450 тезисов из 11 стран мира и 52 городов РФ. Представленные научные работы посвящены изучению различных аспектов соматических заболеваний: артериальной гипертонии, нарушению липидного обмена, ожирению/сахарному диабету, аритмиям, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, заболеваниям почек, желудочно-кишечного тракта и хроническим обструктивным болезням легких. Материалы Форума представлены на официальном сайте и в приложении журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, входящего в перечень ВАК.

Подробная информация о форуме, включая научную программу и сборник научных трудов, представлена на официальном сайте [www.cardioprogess.ru](http://www.cardioprogess.ru).

Организаторы надеются, что участие врачей в Форуме позволило систематизировать и приобрести новые знания в области лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии и других заболеваний внутренних органов, что повысит эффективность их повседневной работы.

**XI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018**

**5-6 июня 2018г, г. Москва**

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

Уважаемые коллеги!

Национальное общество профилактической кардиологии приглашает Вас принять участие в работе XI Международной конференции “ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018”, которая состоится 5-6 июня 2018г в городе Москве.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза.

Конференция аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

**Основные научно-практические направления**

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
  - Артериальная гипертония: новые подходы
  - Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
  - Проблема приверженности кардиологических пациентов к приему препаратов
  - Ожирение и сахарный диабет
  - Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
  - Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
  - Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
  - Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
  - Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
  - Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
  - Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
  - Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании помощи

лицам высокого риска и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями

- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа Конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, спутниковые симпозиумы, телеконференции, мастер-классы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых и конкурс на лучший постерный доклад.

**Победители Конкурса молодых ученых и Конкурса на лучший постерный доклад награждаются Дипломами Общества профилактической кардиологии и ценными призами.**

Полная научная программа Конференции будет размещена на сайте [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) и [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) в начале мая 2018г.

Информация о мероприятии представлена на сайтах [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru), [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru), на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах “Кардиология” и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Профилактическая медицина”, “Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии”.

**Регистрация**

Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно. Регистрационного взноса нет.

Всем участникам Конференции будут предоставлены именные бейджи.

Электронная регистрация осуществляется на сайте [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) до 1 июня 2018г. Позже регистрация возможна только на Конференции на стойках регистрации.

**После регистрации участнику выдаются материалы Конференции.**

**Формы участия в Конференции**

**Доклады:**

- Приглашенный докладчик
- Устное сообщение. Подача тезисов обязательна. Продолжительность сообщения — 15 минут. Демонстрационный материал просим подготовить в формате PowerPoint.

- Стендовое сообщение. Подача тезисов обязательна.

**Правила оформления стендовых сообщений (постеров)**

Размер постера: 90 см по горизонтали и 110-150 см по вертикали, включая название.

Разделы постера: название, список авторов (фамилия докладчика подчеркивается), учреждение; краткое введение и цель исследования; материал и методы исследования; результаты (возможно с иллюстрациями: рисунками, графиками, таблицами); выводы. Название, список авторов и резюме исследования должны быть представлены на 2 языках — русском и английском. В рамках постерных сессий экспертной комиссией будут отобраны лучшие постерные доклады, авторы которых будут премированы.

**ТЕЗИСЫ**

**Правила оформления**

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru)

В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для первой работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке “Тема” обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**).

**ВНИМАНИЕ!** Вместе с тезисами необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, мобильный телефон, факс, электронная почта).

**Тезисы, оформленные с нарушением вышеизложенных требований, а также присланные по факсу или по почте, не рассматриваются.**

**Пример оформления тезисов:**

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ** (точку не ставить)  
Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С.  
ФГУ “ГНИЦ ПМ Минздрава России” Москва  
(точку не ставить)

**ВНИМАНИЕ! Тезисы принимаются с 1 января 2018г до 10 апреля 2018г**

**Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.**

**Публикация тезисов**

**Тезисы рецензируются независимыми экспертами и принимаются к публикации только в случае получения положительной рецензии. Результаты рецензирования доводятся до сведения авторов не позднее 20 апреля 2018г.**

Подтверждение будет отправлено первому автору тезиса по его электронному адресу (или контактному лицу).

**Стоимость публикации одних тезисов** (одна работа) — 300 руб. **Взнос за публикацию тезисов** должен быть перечислен на счет Общества **до 10 мая 2018г.**

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются члены Научного совета Национального общества профилактической кардиологии, председатели всех научных симпозиумов Конференции, докладчики и участники Конкурса молодых ученых.

**ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов будут представлены на сайте [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) с 20 апреля по 10 мая 2018г. В квитанции необходимо указать назначение платежа: Взнос за публикацию тезисов Иванова М. М. на Конференцию “ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018”.

Факт оплаты просим подтвердить отправкой копии квитанции об оплате на электронный адрес Оргкомитета ([cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru)).

**Конкурс молодых ученых**

К участию в Конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет. Автор (без соавторов) представляет на Конкурс только одну работу, которую следует выслать в адрес Оргкомитета **до 10 апреля 2018г** с пометкой “На Конкурс молодых ученых”. Необходимо приложить следующие документы:

- сканированная копия паспорта
- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии)
- тезисы конкурсной работы (для включения в сборник научных материалов)
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта)
- направление от учреждения (сканированная копия)

→ рекомендация научного руководителя (сканированная копия)

Каждая из представленных работ рецензируется тремя экспертами, независимо друг от друга. Результаты экспертизы будут размещены на сайте [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) до 10 мая 2018г. Финалисты Конкурса молодых ученых получают возможность сделать устный доклад (время выступления до 10 минут).

*Для наших партнеров*

**Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:**

– Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения для врачей и медицинских работников в дни работы Конференции (5–6 июня 2018г).

— Сателлитные симпозиумы.

Ожидаемое число участников Конференции по опыту прошлых лет — 1000-1500 человек.

Заявки на участие в научной программе, выставке и на размещение информации в официальных материалах Конференции принимаются Оргкомитетом до 10 апреля 2018г. Формы участия в Конференции можно обсудить с ответственным секретарем Конференции.

Адрес Оргкомитета: ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; каб. 247. Тел/факс +7 (499) 553-69-32; e-mail: [cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru). Ответственный секретарь Конференции — Аушева Аза Камбулатовна; тел.: +7 (499) 553-68-71; [aausheva@gnicpm.ru](mailto:aausheva@gnicpm.ru).

### **“Платиновая Унция XVIII” определила лидеров фармацевтической отрасли**

Каждую весну в стране проходит значимое для фармацевтической индустрии событие — проведение Всероссийского открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли “Платиновая Унция”.

В течение почти четырёх месяцев Экспертный совет и Организационный комитет рассматривали и обсуждали заявки претендентов на конкурс. И до самого последнего момента — вскрытия конвертов — организаторы конкурса сохраняли интригу относительно программы самой Церемонии награждения, да и гости праздника не знали — кто станет лауреатом Премии “Платиновая Унция XVIII”. И вот 12 апреля отечественный приз “Фарм-Оскар” по номинациям вручен 23-м победителям.

Важная составляющая конкурса — это чистота и контроль подсчета голосов экспертов. Ей традиционно занимается компания “Эрнст и Янг”. В процессе проверки были выявлены 6 голосов экспертов с некорректным голосованием за “родную” компанию, препарат или проект. Данные голоса аннулированы и не учитывались при подведении итогов голосования, так как контроль и качество — базис как фарминдустрии, так и Всероссийского конкурса профессионалов фармацевтической отрасли “Платиновая Унция”.

Отдельные слова благодарности от Организаторов конкурса представителям прессы. Это генеральным информационным спонсорам — “Европейская Медиа-группа” и “Бионика Медиа”, которые приняли актив-

ное участие в информационной подготовке и освещении Церемонии награждения. Хочется отметить, что количество видеокамер, фотокорргов и корреспондентов на празднике было не меньше чем на Каннском фестивале, причем прямую трансляцию праздника впервые показали на “Фармвестник-ТВ”. А тот кто не желал общаться с прессой смог поразвлекаться в специальной фотозоне, спонсором которой выступил препарат “Фосфоглив”.

“Платиновая Унция” — это не только яркий праздник профессионалов фарминдустрии, но и благотворительная акция. Организаторы подготовили для гостей “Благотворительную арт-галерею” и аукцион картин, средства от продажи которых направлены в благотворительный фонд “Подсолнух” Тимура Бекмамбетова. Высоко оценены меценаты: компания “Неофарм”, основатель компании Евгений Олегович Нифантьев, компания “ААРОН ЛЛОЙД”, генеральный директор Юрий Витальевич Уляшев, “Школа Искусств Перотти”, основатели школы Светлана и Федерико Перотти (Москва — Верона). Отмечены и индивидуальные благотворители: Владислав Николаевич Шестаков, директор ФБУ “Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик”, художник Владислав Штельц, а также Герман Иноземцев, главный редактор газеты “Фармацевтический вестник” ([www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru)), “Фармвестник-ТВ”. Главным спонсором “Благотворительной арт-галереи” стала компания “Материя Медика”.



**ОПТИМА – 2018**

**3-я конференция**

**Образовательного Проекта**

**“Тромбозы И тромбозМболии в прАктике врачей разных специальностей”**

**Дата проведения:** 18 апреля 2018г начало в 12:00

**Место проведения:** Нижегородская область, пос. Желнино, отель “Чайка”

**Количество участников образовательного проекта** — 200-300 врачей

**Для кого этот проект?**

- Акушеры-гинекологи
- Анестезиологи-реаниматологи
- Врачи общей практики
- Гематологи
- Кардиологи
- Неврологи
- Онкологи
- Сосудистые хирурги
- Терапевты
- Травматологи
- Фармакологи
- Хирурги

**Основные темы образовательного проекта:**

- Венозный тромбоз. Варикозная болезнь как фактор риска тромбоза
- Тромбоземболия легочных артерий
- Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий
- Анти тромботическая терапия при хронических и острых формах ИБС
- Тромбозы и анти тромботическая терапия в неврологии
- Анти тромботическая терапия при вмешательстве на сердце и сосудах
- Анти тромботическая терапия в акушерстве и гинекологии
- Тромбозы и анти тромботическая терапия в онкологии
- Тромбозы и анти тромботическая терапия в хирургии и травматологии
- Особенности анти тромботической терапии у пожилых
- Комбинированная анти тромботическая терапия. Выбор схем и медикаментозных средств
- Тромбофилические состояния
- Управление рисками побочных эффектов анти тромботической терапии (гастропротекция, выбор/ замена препаратов, повышающих риск кровотечений (НПВП, глюкокортикостероиды), вопросы кардио- безопасности)
- Подготовка к плановым и экстренным оперативным вмешательствам
- Профилактика и лечение кровотечений. Тактика анти тромботической терапии после перенесенного кровотечения
- Лабораторный контроль эффективности и безопасности анти тромботической терапии

**Подробности о проекте ОПТИМА на сайте: [www.congress-med.ru](http://www.congress-med.ru)**



- ◆ Продолжительность жизни сокращается почти на **10 лет** при наличии сердечно-сосудистого заболевания<sup>1</sup>
- ◆ Риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти достигает **15%** у пациентов со стабильной ИБС\* несмотря на современную терапию<sup>\*\*2</sup>

## Как улучшить прогноз пациентов со стабильной ИБС?

**Вот уже 120 лет,**  
базируясь на инновациях, БАЙЕР неустанно  
стремится улучшать результаты терапии  
пациентов в разных терапевтических областях.

\* Через 3 года после ОКС

\*\* Антитромбоцитарная терапия, гиполипидемическая терапия, контроль АД

**Список литературы:**

1. Peeters A et al. Eur Heart J 2002;23:458–466;

2. O'Donoghue et al. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2014.11061;

Министерство здравоохранения Самарской области  
Самарский государственный медицинский университет  
Российское кардиологическое общество  
Самарский областной клинический кардиологический диспансер

7-я Всероссийская конференция

“Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы”

19-20 октября 2018 года  
Самара

**Основные направления работы:**

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертония.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Сердечно-сосудистая хирургия
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.
14. Сестринское дело в кардиологии

Заявки на выступление направлять: до 01 июля 2017 года на e-mail: [duplyakov@yahoo.com](mailto:duplyakov@yahoo.com) д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции [www.samaracardio.ru](http://www.samaracardio.ru) согласно указанным на сайте правилам.

- Подача тезисов открывается **01 апреля 2018 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2018 года**

**Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) – представление результатов собственных исследований и клинических случаев (подробности на сайте [www.samaracardio.ru](http://www.samaracardio.ru))**

**Сессия рабочей группы РКО “Сестринское дело в кардиологии” и сессия студентов медицинских вузов (подробности на сайте [www.samaracardio.ru](http://www.samaracardio.ru))**

**Место проведения:**

Самара, Отель “Холидей Инн” ул. А. Толстого 99

**Организационные вопросы:** ООО “Майс-партнер”, тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: [samaracardio@micепartner.ru](mailto:samaracardio@micепartner.ru)

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 2018. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработаны Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных

**Авторы/члены Комитета экспертов по разработке Национальных рекомендаций:** профессор Стрюк Р.И. (Москва) (Председатель)\*, профессор Бунин Ю. А. (Москва), д.м.н. Гурьева В. М. (Москва), к.м.н. Иртыга О. Б.\* (Санкт-Петербург), член-корр. РАН, профессор Коков Л. С. (Москва), к.м.н. Коломацкая О. Е. (Ростов-на-Дону), д.м.н. Моисеева О. М. (Санкт-Петербург), профессор Мравян С. Р. (Москва), профессор Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону), д.м.н. Чулков В. С. (Челябинск).

**Рецензенты:** Академик РАН, профессор Адамян Л. В. (Москва), д.м.н. Барабашкина А. В. (Владимир), профессор Бичан Н. А. (Новокузнецк), профессор Бицадзе В. О. (Москва), д.м.н. Большакова О. О. (Санкт-Петербург), профессор Галявич А. С. (Казань), д.м.н. Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург), профессор Кастанаян А. А. (Ростов-на-Дону), к.м.н. Корниенко А. А. (Ростов-на-Дону), академик РАН, профессор Краснопольский В. И. (Москва), профессор Курцер М. А. (Москва), член-корр. РАН, профессор Кухарчук В. А. (Москва), профессор Ляшко Е. С. (Москва), профессор Макаров О. В. (Москва), член-корр. РАН, профессор Макацария А. Д. (Москва), профессор Манухин И. Б. (Москва), академик РАН, профессор Мартынов А. И. (Москва), профессор Марцевич С. Ю. (Москва), профессор Матюшин Г. В. (Красноярск), профессор Мишина И. Е. (Иваново), Немировский В. Б. (Москва), профессор Никулина С. Ю. (Красноярск), профессор Петрухин В. А. (Москва), профессор Рунихина Н. К. (Москва), профессор Сыркин А. Л. (Москва), профессор Терещенко С. Н. (Москва), профессор Ходжаева З. С. (Москва), академик РАН, профессор Чазова И. Е. (Москва), профессор Якусевич В. В. (Ярославль).

\*Авторы, ответственные за переписку: Стрюк Раиса Ивановна — профессор, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней, декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва. E-mail: rstryuk@list.ru. Stryuk Raisa Ivanovna, MD, head of the Department of internal diseases, Dean of the medical faculty of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of Ministry of Health of the Russian Federation. Иртыга Ольга Борисовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. E-mail: olgir@yandex.ru. Irtyuga Olga Borisovna, PhD, leading researcher of the laboratory of cardiomyopathies of Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Health of Russian Federation, Saint-Petersburg. E-mail: olgir@yandex.ru.

**Отказ от ответственности:** Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» разработаны Комитетом экспертов РКО, секция «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных» основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Комитет экспертов РКО не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в том числе в отношении правильного использования стратегий диагностики и лечения беременных с кардиоваскулярной патологией. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность

медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации РКО не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов не заявляется.

© Российское общество кардиологов, 2018. Все права защищены. Заявки на воспроизведение рекомендаций следует направлять по электронной почте: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

**Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 91–134**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, беременность, артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, приобретенные пороки сердца, протез клапана, легочная гипертензия, кардиомиопатии, нарушения ритма сердца.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES DURING PREGNANCY 2018. NATIONAL GUIDELINES

Developed by the Committee of experts of the Russian society of cardiology (RSC). Section of cardiovascular diseases in pregnant women.

**Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 91–134**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>

**Key words:** cardiovascular diseases, pregnancy, hypertension, congenital heart defects, acquired heart defects, valve prosthesis, pulmonary hypertension, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias.

## Оглавление

Сокращения и условные обозначения .....	93
Введение.....	94
1. Адаптационные изменения, происходящие в организме женщины при физиологически протекающей беременности.....	94
2. Классы рекомендаций и уровни доказательности.....	96
3. Артериальная гипертензия.....	97
4. Пороки сердца.....	105
4.1. Врожденные пороки сердца .....	105
4.1.1. Общие принципы ведения беременных с ВПС .....	105
4.1.2. Дефект межжелудочковой перегородки .....	106
4.1.3. Дефект межпредсердной перегородки.....	107
4.1.4. Неполная атриовентрикулярная коммуникация .....	108
4.1.5. Открытый артериальный проток .....	108
4.1.6. Коарктация аорты и синдром Тернера .....	108
4.1.7. Врожденный стеноз устья аорты .....	109
4.1.8. Стеноз устья легочной артерии .....	109
4.1.9. Аномалия Эбштейна.....	110
4.1.10. Транспозиция магистральных сосудов .....	110
4.1.11. Операция Фонтена.....	111
4.1.12. Пороки группы Фалло.....	111
4.1.13. Синдром Эйзенменгера.....	112
4.2. Приобретенные пороки сердца.....	112
4.2.1. Митральный стеноз .....	113
4.2.2. Недостаточность митрального клапана.....	113
4.2.3. Сочетанный митральный порок .....	114
4.2.4. Недостаточность аортального клапана.....	114
5. Операции на сердце с использованием искусственного кровообращения .....	114
6. Ведение беременных с легочной гипертензией .....	115
7. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца.....	116
8. Пролапс митрального клапана .....	121
9. Синдром Марфана .....	121
10. Синдром Элерса-Данлоса .....	122
11. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром .....	122
12. Дилатационная кардиомиопатия.....	123
13. Гипертрофическая кардиомиопатия.....	124
14. Рестриктивная кардиомиопатия.....	124
15. Перипартальная кардиомиопатия .....	125
16. Тактика ведения беременных с нарушениями сердечного ритма и проводимости .....	126
16.1. Экстрасистолия .....	126
16.2. Наджелудочковые тахикардии .....	127
16.2.1. Купирование и профилактическая антиаритмическая терапия отдельных видов НЖТ .....	128
16.2.1.1. Пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия .....	128
16.2.1.2. АВ-реципрокная тахикардия .....	128
16.3. Предсердные тахикардии.....	129
16.4. Фибрилляция предсердий .....	129
16.4.1. Рекомендации по лечению ФП во время беременности .....	129
16.5. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков .....	130
17. Тактика ведения беременных с нарушением проводимости сердца.....	132
18. Заключение .....	132
Рекомендуемая литература .....	133

## Сокращения и условные обозначения

АВ — атриовентрикулярная	ОПРТ — очаговая предсердная реципрокная тахикардия
АВК — атриовентрикулярная коммуникация	ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
АГ — артериальная гипертензия	ОЦК — объем циркулирующей крови
АГП — антигипертензивные препараты	ПАВРТ — пароксизмальная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия
АГТ — антигипертензивная терапия	ПАВУРТ — пароксизмальная атриовентрикулярная узловатая реципрокная тахикардия
АД — артериальное давление	ПВ — протромбиновое время
АК — антагонисты кальция	ПЖ — правый желудочек
АКС — ассоциированные клинические состояния	ПМК — пролапс митрального клапана
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ПОМ — поражение органов-мишеней
АСТ — аспаратаминотрансфераза	ПП — правое предсердие
АТФ — аденозинтрифосфат	ПКМП — перипаретальная кардиомиопатия
АФС — антифосфолипидный синдром	ППС — приобретенный порок сердца
АЧТВ — активированное частичное тромбoplastинное время	ПЭ — преэклампсия
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II	РКМП — рестриктивная кардиомиопатия
в/в — внутривенное	РФ — Российская Федерация
в/м — внутримышечное	РЧА — радиочастотная катетерная абляция
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	САД — систолическое артериальное давление
ВПС — врожденный порок сердца	САС — симпатoadреналовая система
ВС — внезапная смерть	СД — сахарный диабет
ВСС — внезапная сердечная смерть	СЗРП — синдром задержки роста плода
ГАГ — гестационная артериальная гипертензия	СКВ — системная красная волчанка
ГБ — гипертоническая болезнь	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ГК — гипертонический криз	СМ — синдром Марфана
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия	СМАД — суточное мониторирование артериального давления
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	СН — сердечная недостаточность
ДАД — диастолическое артериальное давление	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания (кардиоваскулярные болезни)
ДВС-синдром — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, коагулопатия потребления, тромбгеморрагический синдром	ССС — сердечно-сосудистая система
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия	СЭ — синдром Эйзенменгера
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки	СЭД — синдром Элерса-Данлоса
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки	ст. — степень
ДПП — дополнительные пути проведения	ТБА — транслюминальная баллонная ангиопластика
ЕОК — Европейское общество кардиологов	ТМС — транспозиция магистральных сосудов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ТП — трепетание предсердий
ЖТ — желудочковые тахикардии	ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ТЭО — тромбоэмболические осложнения
ИБС — ишемическая болезнь сердца	УЗИ — ультразвуковое исследование
ИК — искусственное кровообращение	УО — ударный объем
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ФВ — фракция выброса
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия	ФЖ — фибрилляция желудочков
ИМ — инфаркт миокарда	ФК — функциональный класс
ИМТ — индекс массы тела	ФН — физическая нагрузка
ИФДЭ5 — ингибитор фосфодиэстеразы типа 5	ФП — фибрилляция предсердий
ИЭ — инфекционный эндокардит	ФР — фактор риска
КМП — кардиомиопатия	ХАГ — хроническая артериальная гипертензия
ЛА — легочная артерия	ЧСС — частота сердечных сокращений
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	ЭИТ — электроимпульсная терапия
ЛГ — легочная гипертензия	ЭКГ — электрокардиография
ЛЖ — левый желудочек	ЭКС — электрокардиостимулятор
ЛП — левое предсердие	ЭхоКГ — эхокардиография
МЖП — межжелудочковая перегородка	β-АБ — β-адреноблокаторы
МНО — международное нормализованное отношение	HELLP- синдром — гемолиз, повышение содержания печеночных ферментов в плазме крови и тромбоцитопения
МО — минутный объем	РА1 — ингибитор активатора плазминогена
МТ — масса тела	РА1-2 — ингибитор активатора плазминогена 2
НЖТ — наджелудочковая тахикардия	РОРАС — Регистр беременных с ССЗ ЕОК
НК — недостаточность кровообращения	ТАFI — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
НМГ — низкомолекулярный гепарин	WPW — синдром Wolf-Parkinson-White
НФГ — нефракционированный гепарин	
ОАП — открытый артериальный проток	
ОКС — острый коронарный синдром	
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	

## Введение

В структуре экстрагенитальной патологии заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) составляют ~10% и представлены, наряду с артериальной гипертонией (АГ), врожденными и приобретенными пороками сердца (ВПС и ППС), аритмиями и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), диагностика и лечение которых в период беременности представляют определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с выбором медикаментозного лечения. В основе данного документа лежат отечественные Национальные рекомендации “Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности”, утвержденные Национальным конгрессом кардиологов и Национальным конгрессом терапевтов (2013) [1], клинические рекомендации “Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии (2014) [2], клинические рекомендации “Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия” (2016) [3], рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2011) [4], рекомендации Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE) “Гипертензия во время беременности. Лечение гипертензивных нарушений во время беременности” (2011) [5], рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению клапанной болезни сердца (2017) [6], Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012) [7], рекомендации Американского колледжа акушеров и гинекологов (2013) [8], рекомендации Канадского общества акушеров и гинекологов (2014) [9], рекомендации общества акушеров Австралии и Новой Зеландии (2014) [10], рекомендации Международного общества по изучению артериальной гипертензии у беременных (2014) [11], рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца (2014) [12], рекомендации ЕОК и Европейского общества пульмонологов по лечению легочной гипертензии (2015) [13] и рекомендации Американской ассоциации сердца по ведению беременности у женщин с пороками сердца (2017) [14].

В обновленных национальных рекомендациях “Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности” рассматриваются основные аспекты диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний ССС у женщин репродуктивного возраста, способных осложнять течение гестационного периода и оказывать неблагоприятное влияние на состояние плода и женщины. В данном документе уточнены и пересмотрены с позиций доказательной медицины такие разделы, как ведение

беременных с искусственными клапанами сердца, с АГ, тактика ведения беременности и родов у женщин с нарушениями сердечного ритма и проводимости, кроме того введен новый раздел, касающийся тактики ведения беременных с легочной гипертензией (ЛГ).

Рекомендации предназначены для кардиологов, терапевтов, акушеров-гинекологов и других специалистов, которые работают с данной категорией пациентов.

## 1. Адаптационные изменения, происходящие в организме женщины при физиологически протекающей беременности

С наступлением беременности в организме женщины происходят выраженные изменения обмена веществ, гормонального статуса, центральной и периферической гемодинамики. Существенные изменения наблюдаются в белковом, углеводном и липидном обменах. С увеличением сроков беременности наблюдается накопление белковых веществ, необходимых для удовлетворения потребностей растущего плода в аминокислотах. Изменения углеводного обмена характеризуются накоплением гликогена в гепатоцитах, мышечной ткани, матке и плаценте. При физиологической беременности появляются гиперхолестеринемия и дислипидемия. Закономерно наступают изменения в минеральном и водном обменах — задержка солей кальция и фосфора, которые, проникая через плаценту, расходуются на построение костной ткани плода. От матери к плоду переходит железо, используемое для синтеза фетального гемоглобина, а также калий, натрий, магний, медь и другие микроэлементы. Интенсивность потребления железа зависит от достаточного поступления в материнский организм витаминов С, группы В, РР и фолиевой кислоты.

При беременности меняется гормональный статус. Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) увеличивается в 2–3 раза и в ней происходит значительная морфологическая перестройка, связанная с увеличением количества и величины клеток, секретирующих некоторые гормоны. Кроме гипоталамо-гипофизарной регуляции, обеспечивающей адаптацию женщины во время беременности, важную роль в этом процессе играет желтое тело беременности, которое секретирует эстрогены и прогестерон. Воздействие эстрогенов коррелирует с уровнем прогестерона. В течение всей беременности содержание прогестерона поддерживается на высоком уровне, снижение его концентрации происходит к концу беременности, когда резко возрастает уровень эстрогенов. С самого начала беременности и до родов возрастает  $\beta$ -адренореактивность и снижается  $\alpha$ -адренореактивность, что является необходимым условием для уменьшения сократительной активности миометрия с целью

вынашивания плода. Плотность  $\beta$ -адренорецепторов под действием прогестерона в миометрии возрастает. Сама по себе активация  $\beta$ -адренорецепторов может способствовать стимуляции ряда эффектов: угнетению эритропоэза и иммунитета, а также повышению секреции ренина почками и увеличению тем самым сердечного выброса. Это вносит свой вклад в рост частоты развития анемии, иммунодефицитных состояний, вегето-сосудистой дистонии и АГ во время беременности.

Большая роль в процессах адаптации женщины к новым условиям функционирования системы мать-плацента-плод отводится симпатoadреналовой системе (САС). Под контролем вегетативных центров находится регуляция начала, силы и продолжительности адаптационных механизмов. Нервная система матери играет ведущую роль в восприятии многочисленных импульсов, поступающих от плода. В центральной нервной системе (ЦНС) формируется очаг повышенной возбудимости — гестационная доминанта, вокруг которой создается поле торможения. Клинически это проявляется заторможенностью, преобладанием у женщины интересов, связанных с рождением и здоровьем будущего ребенка, в то время как остальные интересы приобретают второстепенное значение.

В период беременности возрастает синтез тиреоидного гормона и гормонов щитовидной железы, для выработки которых необходимо достаточное количество йода. Функция паращитовидных желез в этот период нередко снижается, что может способствовать нарушению обмена кальция и вызывать судороги икроножных и других мышц.

Система органов дыхания реагирует на беременность увеличением дыхательного объема легких, который к концу гестационного периода возрастает на 30-40%, частота дыхания увеличивается на 10%.

В пищеварительной системе с самого начала гестационного периода развиваются процессы торможения. Все отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) находятся в состоянии гипотонии, в связи с топографо-анатомическими изменениями органов брюшной полости вследствие увеличения беременной матки и нейрогормональных перемен, характерных для беременности. Существенно меняется функция печени — уменьшаются запасы гликогена из-за интенсивного перехода глюкозы от матери к плоду. Изменяется белково-синтезирующая функция печени за счет расходования белка плодом, что ведет к некоторому снижению его содержания в организме матери.

Значительно интенсивнее начинает функционировать во время гестационного периода система мочеотделения женщины. Почки выводят из организма не только продукты метаболизма матери, но и плода, что сопровождается увеличением филь-

трационной способности почек, при этом канальцевая реабсорбция практически остается на прежнем уровне, что может приводить к задержке жидкости, проявляясь пастозностью тканей, особенно нижних конечностей.

Значительные изменения происходят в деятельности ССС. Они связаны с повышением массы тела (МТ) за счет роста матки и плаценты, увеличивающейся массы плода, усиления обмена веществ, развития физиологической гиперволемии, формирования маточно-плацентарного кровотока. Гестационный период характеризуется физиологическим ростом активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению объема плазмы и общего объема воды в организме беременной.

Важным фактором адаптации ССС к беременности служит системная вазодилатация, в развитии которой играет роль усиление секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов. Изменение реактивности сосудистого русла в сторону преобладания реакций вазодилатации связано также с повышением уровня эстрогенов и прогестерона, которые способствуют увеличению чувствительности адренорецепторов к гормонам САС. Наиболее значимым гемодинамическим признаком во время беременности является возрастание ударного объема (УО). В состоянии покоя максимальное его увеличение составляет 30-45% от величины УО до беременности. Рост этого показателя происходит уже в начальные сроки беременности: на 4-8-й нед. беременности он может превышать среднюю величину показателя здоровых небеременных женщин на 15%. Максимальное увеличение УО происходит на 26-32-й нед. На величину УО значительно влияет изменение положения тела беременной.

При беременности развивается физиологическая тахикардия — частота сердечных сокращений (ЧСС) к концу беременности на 15-20 уд./мин превышает ЧСС до беременности. Происходит снижение общепериферического сопротивления сосудов (ОПСС) в среднем на 12-34%, и по мере нарастания УО увеличивается минутный объем сердца (МО), который достигает максимума — 33-50% от исходного уровня, на 26-32-й нед. беременности.

С первых недель беременности и до конца I триместра снижается артериальное давление (АД) — систолическое АД (САД) на 10-15 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) на 5-15 мм рт.ст. Во II триместре АД остается стабильным, в III триместре повышается, достигая к моменту родов уровня АД до беременности, а в ряде случаев, превышая его на 10-15 мм рт.ст. Такая же динамика уровня АД характерна для беременных с АГ.

В период гестации развивается физиологическая гипертрофия миокарда — масса миокарда возрастает к концу III триместра на 10-31% и после родов быстро

Таблица 1

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Таблица 2

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики <b>полезен и эффективен</b>	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения <b>о пользе/эффективности</b> данного вида лечения или диагностики	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие <b>о пользе/эффективности</b>	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают <b>пользу/эффективность</b> данного вида лечения	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики <b>не полезен/не эффективен</b> , а в некоторых случаях может быть вреден	Не рекомендуется

возвращается к исходному уровню. К периоду родоразрешения при одноплодной беременности работа левого желудочка (ЛЖ) приближается к нормальным условиям, при многоплодной она остается повышенной. Увеличение УО, скорости изгнания крови из сердца и снижение ОПСС — основные признаки гиперкинетического типа кровообращения. При таком типе кровообращения, по мнению исследователей, сердце работает в наименее экономичном режиме, и компенсаторные возможности ССС резко ограничиваются, особенно в условиях патологии.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается уже в I триместре беременности и достигает максимума к 29-36-й нед. В родах изменения ОЦК обычно отсутствуют, но он заметно снижается (на 10-15%) в раннем послеродовом периоде. Однако у женщин, страдающих ССЗ, часто бывают отеки и задержка жидкости в организме и ОЦК может увеличиваться за счет поступления в кровеносное русло большого количества внесосудистой жидкости, что может привести к развитию сердечной недостаточности (СН), вплоть до отека легких. Из-за резкого выключения маточно-плацентарного кровообращения, устранения сдавления нижней полой вены сразу после рождения плода происходит быстрое увеличение ОЦК, которое больное сердце не всегда может компенсировать ростом сердечного выброса [15].

Значительно увеличивается основной обмен и потребление кислорода, которое перед родами превышает исходный уровень на 15-30%. Это связано с ростом метаболических потребностей плода и матери и нагрузки на ССС. Существует прямая

зависимость между степенью увеличения потребления кислорода матерью и МТ плода, а также с различными периодами родовой деятельности. В самом начале родов потребление кислорода увеличивается на 25-30%, во время схваток на 65-100%, во втором периоде на 70-85%, на высоте потуг на 125-155%. При каждом сокращении матки к сердцу поступает ~300 мл крови дополнительно. В раннем послеродовом периоде потребление кислорода остается повышенным на 25% по сравнению с дородовым уровнем. Резкий рост потребления кислорода во время родов и в раннем послеродовом периоде является значимым фактором риска (ФР) для рожениц с заболеванием ССС. В раннем послеродовом периоде работа ЛЖ приближается к величине в конце срока беременности. Благодаря возрастающему притоку крови к сердцу, уменьшению размеров матки, повышению вязкости крови вновь усиливается работа сердца на 3-4 день после родов. Все это может угрожать женщине с ССЗ развитием декомпенсации кровообращения перед родами, в родах и после них.

2. Классы рекомендаций и уровни доказательности

Для оценки клинической значимости и целесообразности всех предлагаемых в данном документе подходов Рабочая группа пользовалась общепринятыми уровнями доказательности (табл. 1) и классами рекомендаций (табл. 2).

При рекомендации применения лекарственных препаратов у беременных использовали классификацию их безопасности для плода, влияние лекарствен-

Таблица 3

Критерии классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США, 2002)

<b>A</b>	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода.
<b>B</b>	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но исследования у беременных не проводились; либо в эксперименте получены нежелательные эффекты, которые не подтверждены в контрольных исследованиях у беременных в I триместре. Нет очевидного риска во II, III триместрах.
<b>C</b>	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), не было контролируемых исследований у беременных; либо экспериментальные и клинические исследования не проводились. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.
<b>D</b>	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случае неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам A, B, C.
<b>X</b>	Опасное для плода средство, негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери.

ного средства на физиологическое течение беременности, предложенную Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) (табл. 3).

### 3. Артериальная гипертензия

АГ — состояние, при котором у беременных регистрируется САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. Необходимо подтвердить повышение уровня АД, как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее 15 мин на той же руке. О наличии АГ при самостоятельном измерении АД беременной в домашних условиях или при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) свидетельствует уровень АД  $\geq 135/85$  мм рт.ст.

#### Распространенность

По данным The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2016) АГ регистрируется у 5-10% беременных [16]. В Российской Федерации распространенность АГ у беременных составляет 7-30% [3]. По данным наблюдательного (обсервационного) исследования, проведенного в одном из перинатальных центров крупного города Центральной части России — регистр беременных “БЕРЕГ”, гипертензивные нарушения регистрировались у 14% женщин [17].

На протяжении последнего десятилетия АГ и ассоциированные с ней осложнения занимают 4-е место в структуре причин материнской смертности с максимальным показателем у женщин в возрасте старше 35 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипертензивные состояния при беременности в 2014г занимали 2-е место в структуре материнской смертности и являлись причиной не менее 76 тыс. случаев материнской и 500 тыс. случаев младенческой смертности ежегодно [3].

Наиболее значимыми осложнениями беременности у женщин с АГ являются:

- плацентарная недостаточность;
- синдром задержки роста плода (СЗРП);
- антенатальная гибель плода;

- перинатальная смертность;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- акушерские кровотечения;
- эклампсия;
- HELLP-синдром (гематома или разрыв печени);
- ДВС-синдром;
- острое почечное повреждение;
- отек легких;
- нарушения мозгового кровообращения (ОНМК);
- кровоизлияние и отслойка сетчатки.

#### Классификация АГ

Выделяют следующие клинические варианты АГ при беременности:

- АГ, имевшаяся до беременности — хроническая АГ (ХАГ) — гипертоническая болезнь (ГБ) или симптоматическая АГ;
- гестационная артериальная гипертензия (ГАГ);
- ХАГ, осложненная преэклампсией (ПЭ);
- ПЭ/эклампсия.

ХАГ — повышение уровня АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., определяемое до наступления беременности или до 20 нед. ее развития. АГ, диагностированная после 20 нед. гестации и не исчезнувшая в течение 12 нед. после родов, также классифицируется как существовавшая ранее АГ, но уже ретроспективно.

В группу ХАГ, помимо ГБ и симптоматической АГ, входят:

- *гипертензия “белого халата”* — повышение АД при офисных измерениях (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.), и АД  $< 140/90$  мм рт.ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД (среднесуточное АД  $< 135/85$  мм рт.ст.);
- *маскированная артериальная гипертензия* — АД  $< 140/90$  мм рт.ст. при офисном измерении и АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД (среднесуточное АД  $\geq 135/85$  мм рт.ст.).

ГАГ — состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся уровнем АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. после 20 нед. В течение 12 нед. после родов

у пациенток с ГАГ АД возвращается к нормальному уровню. Если спустя 12 нед. после родов АД сохраняется повышенным, то следует думать о ХАГ — ГБ или симптоматической АГ. ГАГ осложняет ~6% беременностей.

ХАГ, осложненная ПЭ, диагностируется в случаях:

- появления у женщин с ХАГ протеинурии в количестве 0,3 г белка и более в суточной моче и/или
- заметного увеличения у женщин с ХАГ ранее имевшейся протеинурии и/или появления признаков полиорганной недостаточности.

ПЭ — системный специфичный для беременности синдром, вызывающий изменения в организме как матери, так и плода, развивающийся после 20-й нед. беременности и характеризующийся повышением АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., протеинурией, в ряде случаев проявлениями полиорганной недостаточности.

Эклампсия — приступ судорог или серия судорожных приступов на фоне ПЭ при отсутствии других причин. В 30% случаев эклампсия развивается внезапно без предшествующей ПЭ.

#### Диагностика АГ

Основным методом диагностики АГ является измерение АД. Диагностировать АГ во время беременности следует на основании, по крайней мере, двух повышенных его значений с определенным интервалом.

Необходимо выполнять условия и правила измерения АД:

- АД измеряют в состоянии покоя (через 10 мин после отдыха) 2 раза с интервалом в 1–2 мин; если первые два значения существенно различались, измерения повторяют. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: при окружности плеча менее 33 см — манжета стандартного размера (12/13 см), 33–41 см — манжета 15/33 см, более 41 см — набедренная манжета 18/36 см (несоблюдение данного требования может привести к искажениям результатов исследования на 30%).

• Плечо пациентки должно находиться на уровне IV–V межреберья. Нижний край манжеты должен быть на 2 см выше локтевого сгиба. Момент появления первых звуков соответствует I фазе тона Короткова и показывает САД, ДАД рекомендуют регистрировать в фазу V тона Короткова. У 15% беременных V фазу определить не удастся и в этих случаях уровень ДАД устанавливается по IV фазе, т.е. в момент значительного ослабления тонов.

• АД измеряют на обеих руках; если оно разное, то ориентируются на более высокие его значения.

• У пациенток, страдающих сахарным диабетом (СД), АД необходимо измерять в положении сидя и лежа для исключения синдрома ортостатической гипотензии.

Известно, что среднесуточные значения АД имеют преимущества перед стандартными (офисными) показателями, т.к. более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и их динамикой на фоне лечения, позволяют предсказать появление протеинурии, риск преждевременных родов и в целом исходы беременности.

#### Показания к проведению СМАД у беременных:

- АГ;
- гипертония “белого халата”;
- маскированная АГ;
- заболевания почек (гломерулонефрит, хроническая болезнь почек);
- СД 1 и 2 типа;
- тиреотоксикоз;
- тромбофилия, антифосфолипидный синдром (АФС);
- системная красная волчанка (СКВ);
- ожирение;
- ПЭ.

СМАД проводят с помощью прибора для автоматической регистрации АД (приборы чаще осциллометрические) в течение 24 ч.

При СМАД необходимо выполнять следующие условия:

- применять только приборы, валидированные с помощью стандартных протоколов;
- использовать манжеты адекватного размера и сравнивать начальные измерения с показаниями сфигмоманометра (разница не должна превышать пределов  $\pm 5$  мм рт.ст.);
- регистрировать АД не реже, чем каждые 30 мин, чтобы зафиксировать адекватное число значений и обеспечить репрезентативность, если какие-либо значения придется исключить из-за артефактов;
- скорость автоматического снижения давления в манжете должна быть  $< 2$  мм рт.ст.;
- пациентка должна вести нормальный образ жизни, но необходимо избегать чрезмерной нагрузки; во время измерения АД рука должна быть вытянута и находиться в спокойном положении;
- параллельно пациентка ведет дневник, в котором отмечает свою активность, продолжительность и качество сна;
- если из-за артефактов исключается  $> 30\%$  измеренных значений АД, то следует провести повторное СМАД. Процент адекватных показателей должен быть сопоставим в течение дня и ночи;
- необходимо помнить, что результаты амбулаторного мониторинга АД на несколько мм рт.ст. ниже офисных значений (табл. 4).

Классификация уровня АД по степени повышения у беременных, рекомендованная в настоящее время во многих странах мира, отличается от градаций уровня АД для женщин вне периода беременно-

сти (табл. 5). Данная классификация может использоваться для характеристики степени повышения уровня АД при любой форме АГ в период беременности — ХАГ, ГАГ, ПЭ.

Выделение двух степеней АГ — умеренной и тяжелой при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, тактики лечения и выбора метода родовспоможения.

У пациенток с ХАГ большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень

**Таблица 4**  
**Пороговые уровни АД для диагностики АГ в зависимости от метода определения АД**

Метод определения уровня АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
“Офисное” АД	≥140	≥90
СМАД, 24 часа	≥130	≥80
СМАД, день	≥135	≥85
СМАД, ночь	≥120	≥70
АД дома	≥135	≥85

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Таблица 5**  
**Классификация степени повышения уровня АД у беременных**

Категория АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Нормальное АД	<140	<90
Умеренная АГ	140-159	90-109
Тяжелая АГ	≥160	≥110

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Таблица 6**  
**Критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин с ХАГ на этапе прегравидарной подготовки**

Факторы риска	Поражение органов-мишеней
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курение</li> <li>• Дислипидемия</li> <li>ОХС &gt;4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или</li> <li>ХС ЛПНП &gt;3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или</li> <li>&lt;1,2 ммоль/л (46 мг/дл) и/или</li> <li>ТГ &gt;1,7 ммоль/л (150 мг/дл)</li> <li>• Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл)</li> <li>• НТГ — до 11,0 ммоль/л</li> <li>• Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>)</li> <li>• АО (ОТ: ≥88 (80) см у женщин)</li> <li>• Семейный анамнез ранних ССЗ (&lt;55 лет у мужчин, &lt;65 лет у женщин)</li> </ul>	<p><b>Гипертрофия ЛЖ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ: признак Соколова-Лайона &gt;35мм</li> <li>• ЭхоКГ: ИММЛЖ &gt;95 г/м<sup>2</sup>, ЗСЛЖ/МЖП &gt;1,1 см</li> </ul> <p><b>Сосуды</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ТКИМ &gt;1,3 мм — атеросклеротические бляшки</li> <li>• каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны &gt;10 м/с</li> <li>• плече-лодыжечный индекс &lt;0,9</li> </ul> <p><b>Почки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• низкая СКФ</li> <li>• СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• МАУ: 30-300 мг/24 ч</li> <li>• альбумин/креатинин в моче 30-300 мг/г</li> </ul>
<p><b>Сахарный диабет</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глюкоза плазмы натощак &gt;7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях</li> <li>• глюкоза плазмы после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы &gt;11,0 ммоль/л (198 мг/дл)</li> <li>• уровень HbA<sub>1c</sub> ≥6,5% (48 ммоль/моль)</li> </ul>	<p><b>Ассоциированные клинические состояния</b></p> <p><b>Цереброваскулярные болезни</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ОНМК любой этиологии</li> <li>• транзиторная ишемическая атака</li> </ul> <p><b>Заболевания сердца</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС</li> <li>• ИМ</li> <li>• коронарная реваскуляризация</li> <li>• ХСН независимо от ФВ</li> </ul> <p><b>Заболевания почек</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ХБП IV-V стадии</li> <li>• протеинурия (&gt;300 мг/24 ч)</li> <li>• ХБП со СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Заболевания периферических артерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• атеросклероз аорты или сосудов периферии</li> </ul> <p><b>Тяжелая ретинопатия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кровоизлияния или экссудаты</li> <li>• отек соска зрительного нерва</li> </ul>

**Сокращения:** АО — абдоминальное ожирение, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МАУ — микроальбуминурия, МЖП — межжелудочковая перегородка, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — объем талии, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — тканевой комплекс интима-медиа, ХАГ — хроническая артериальная гипертония, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

**Таблица 7**  
**Классификация ГБ по стадиям**

Стадии гипертонической болезни	
I стадия	отсутствие поражения органов-мишеней
II стадия	поражение одного или нескольких органов-мишеней: сердце, сосуды, почки
III стадия	наличие ассоциированных клинических состояний

которого зависит не только от степени повышения уровня АД, но и от наличия сопутствующих ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) (табл. 6).

Наличие ПОМ и АКС определяют стадию ГБ (табл. 7).

ПЭ — системный специфичный для беременности синдром, вызывающий изменения в организме как матери, так и плода, развивающийся после 20-й нед. беременности и характеризующийся повышением АД, протеинурией, в ряде случаев проявлениями полиорганной недостаточности. ПЭ рассматривают в настоящее время как острый эндотелиоз мелких артериальных сосудов, в результате которого изменяется баланс между тромбогенными и тромборезистентными свойствами сосудистой стенки в сторону увеличения тромбогенного потенциала, нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови, что приводит к нарушениям микроциркуляции и микроангиопатиям [18].

Считают, что основными патогенетическими механизмами развития ПЭ служит нарушение инвазии трофобласта, наличие дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, кровоснабжающих плаценту, что приводит к ухудшению плацентарной перфузии и появлению факторов, являющихся причиной широко распространенной эндотелиальной дисфункции с полиорганными системными проявлениями.

*Проявления миполиорганной недостаточности/органной дисфункции у матери являются:*

— со стороны ЦНС — сильная головная боль, гиперрефлексия, парестезии, фотопсии, слепота, изменение психического статуса, инсульт, эклампсия;

— со стороны ЖКТ — боль в правом подреберье или в эпигастрии, боль в животе, изжога, тошнота, рвота, повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы, билирубина;

— со стороны мочевыделительной системы — олигурия, анурия, креатинин >90 мкмоль/л;

— со стороны ССС — снижение сатурации кислорода и клинические признаки гипоксии, отек легких, ишемия или инфаркт миокарда (ИМ);

— со стороны гемостаза и кроветворной системы — повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), ДВС-синдром, снижение количества тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9$ /л, гемолиз;

— со стороны плода — маловодие, нарушение маточно-плацентарного кровотока 2-3 степени, СЗРП, антенатальная гибель плода.

Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. При физиологически протекающей беременности частота отеков достигает 50-80%. Вместе с тем в случае резкого нарастания генерализованных отеков следует проявлять настороженность в отношении развития ПЭ, так как это может быть доклиническим или манифестным проявлением тяжелой ПЭ [19].

Выделяют 2 клинические формы ПЭ — умеренную и тяжелую, основные критерии которых представлены в таблице 8 [20].

Использование балльной системы оценки степени тяжести ПЭ способствует правильной оценки вклада

**Таблица 8**

**Балльные критерии тяжести ПЭ (в модификации Г. М. Савельевой)**

Показатель	Умеренно выраженная ПЭ		Тяжелая ПЭ
	1	2	
Баллы	1	2	3
АД, мм рт.ст.	от 130/90 до 150/90	от 150/90 до 160/110	>160/110
Протеинурия, г/сут.	от 0,3 до 1	от 1 до 5	>5
Креатинин, мкмоль/л	норма	норма	>90
Олигурия	отсутствует	отсутствует	<500 мл/сут.
Нарушение функции печени	отсутствует	отсутствует	повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	норма	норма	<100x103/л
Гемолиз	отсутствует	отсутствует	+
Неврологические симптомы	отсутствуют	отсутствуют	+
Задержка роста плода	нет	отставание в развитии на 1-2 нед.	отставание в развитии на 3 нед. и более
Срок беременности, при котором впервые диагностирована ПЭ	36-40 нед.	30-35 нед.	24-30 нед.

**Примечание:** индекс степени тяжести 12 баллов и более — ПЭ тяжелой степени.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ПЭ — преэклампсия.

каждого фактора в диагноз и определяет тактику ведения пациентки.

“Золотым” стандартом для диагностики протеинурии является количественное определение белка в суточной порции мочи (С). Клинически значимой протеинурией во время беременности считают наличие белка 0,3 г/л в суточной пробе (24 ч) либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 ч (В-2b); при использовании тест-полоски (белок в моче) — показатель “1+” (В-2a) [21]. Критерием тяжелой ПЭ является протеинурия 5,0 г/л в суточной пробе мочи или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение “3+” по тест-полоске [22].

При наличии симптомов критического состояния (тяжелая АГ, тромбоцитопения, церебральная, почечная, печеночная дисфункция, отек легких) наличие протеинурии необязательно для постановки диагноза “Преэклампсия тяжелой степени” [23].

### Тактика ведения беременных с ПЭ

Этапность оказания медицинской помощи при тяжелой ПЭ/эклампсии определяется Клиническими рекомендациями (протоколом лечения), утвержденными МЗ РФ [24]. В соответствии с этими рекомендациями ПЭ/эклампсия является показанием для госпитализации в стационар 3 уровня.

Беременные с ПЭ **умеренной степени** должны наблюдаться в условиях отделения патологии беременности в учреждениях 2-3-го уровня совместно акушером-гинекологом и терапевтом (кардиологом), при этом возможно пролонгирование беременности. Досрочное родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и/или плода.

Беременные с ПЭ **тяжелой степени** должны наблюдаться в условиях отделения интенсивной терапии в учреждениях 3-го уровня совместно акушером-гинекологом, анестезиологом-реаниматологом и терапевтом (кардиологом), при необходимости — неврологом.

При ПЭ тяжелой степени решение вопроса о досрочном родоразрешении проводится при стабилизации состояния матери, после проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода при сроке беременности менее 34 нед.

При стабилизации состояния беременной, эффективным ответе на антигипертензивную терапию (АГТ), отсутствии признаков нарушения жизнедеятельности плода при сроке гестации менее 28 нед., производится перерасчет критериев ПЭ. При оценке состояния беременной, данных лабораторного и инструментального обследований, подсчете баллов, соответствующих ПЭ умеренной степени, возможно пролонгирование беременности в интересах плода в условиях отделения патологии беременности при ежедневном лабораторном и инструментальном мониторинге соответствующих параметров.

*Показаниями к экстренному родоразрешению (минутой)* являются:

- кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты;
- острая гипоксия плода в сроке беременности более 22 нед.

*Показания к срочному родоразрешению (часы):*

- постоянная головная боль и зрительные проявления;
- постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек;
- эклампсия;
- АГ, не поддающаяся медикаментозной коррекции;
- количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и прогрессирующее его снижение.

### Медикаментозная терапия ПЭ

#### 1. Профилактика и лечение судорог

На догоспитальном этапе необходимо: оценить тяжесть ПЭ, обеспечить венозный доступ (катетеризация периферической вены), начать введение сульфата магния 25% 16 мл внутривенно (в/в) медленно в течение 10-15 мин, затем 100 мл через шприцевой насос со скоростью 4 мл/ч (1 г/ч в пересчете на сухое вещество), с продолжением введения сульфата магния в условиях отделения интенсивной терапии.

2. АГТ проводится препаратами, рекомендованными к применению у беременных.

#### Профилактика ПЭ у беременных высокого и умеренного риска

К группе высокого риска развития ПЭ относятся пациентки, имеющие экстрагенитальные заболевания: ХАГ и другие гипертензивные нарушения во время предыдущей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания — СКВ или АФС, СД 1 или 2 типа.

К категории умеренного риска развития ПЭ относится следующая категория женщин: первая беременность, возраст 40 лет или старше, интервал между родами более 10 лет, индекс МТ (ИМТ)  $35 \text{ кг/м}^2$  до настоящей беременности, семейный анамнез ПЭ, многоплодная беременность.

Беременным высокого риска развития ПЭ возможно применение ацетилсалициловой кислоты (аспирин) в дозе 75-162 мг в сут. с 12 нед. беременности, что признано безопасным для матери и плода (отсутствует тератогенный эффект, не увеличивает частоту самопроизвольных аборт). Не было получено доказательств увеличения клинически значимых кровотечений у матери [25-27]. Вместе с тем, при назначении ацетилсалициловой кислоты необходимо письменное информированное согласие женщины,

Таблица 9

## Параметры физиологической прибавки в весе в течение беременности

ИМТ до беременности	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Общая прибавка в весе за период гестации, кг	Средний уровень прибавки в весе во II и III триместрах, кг в нед.
Недостаточная масса тела	<18,5	12,5-18,0	0,51 (0,44-0,58)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	11,5-16,0	0,42 (0,35-0,50)
Избыточная масса тела	25,0-29,9	7,0-11,5	0,28 (0,23-0,33)
Ожирение	>30,0	5,0-9,0	0,22 (0,17-0,27)

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

так как в соответствии с инструкцией по применению препарата в Российской Федерации, его прием противопоказан в I-м и III-м триместрах беременности.

Беременным с низким содержанием кальция в диете (менее 600 мг в день) может быть рекомендован дополнительный прием кальция не менее 1,0 г в день, что уменьшает не только риск развития ПЭ вдвое, но и снижает материнскую заболеваемость и смертность в группах высокого риска [28, 29]. Следует принять во внимание, что среднее потребление кальция в России составляет 500-750 мг/сут. Согласно современным нормам, физиологическая потребность беременных в этом микроэлементе составляет не менее 1000 мг кальция в сут., в возрасте моложе 19 лет — 1300 мг/сут. [30].

#### Планирование беременности пациенткам с ХАГ

Женщины с ХАГ при планировании беременности должны пройти комплексное клинико-лабораторное обследование с целью:

— оценки функционального состояния органов-мишеней — электрокардиография (ЭКГ), эхо-кардиография (ЭхоКГ), СМАД, исследование сосудов глазного дна, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, при необходимости мониторинг ЭКГ по Холтеру, нагрузочные тесты, анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением глюкозы, липидограммы, электролитов, общего белка, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина;

- определения степени АГ и стадии ГБ;
- коррекции АГТ в случае ее применения;
- оценки прогноза для матери и плода.

На прегравидарном этапе рекомендовано выделять категорию пациенток с “высоким нормальным” АД — САД 130-139 мм рт.ст. и/или ДАД 85-89 мм рт.ст., что является показанием для консультации кардиолога.

Пациенткам с АГ необходимо отменить препараты, противопоказанные при беременности, такие как атенолол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона (спиронолактон), антагонисты рецепторов к минералокортикоидам (эплеренон), резерпин, недигидро-

пиридиновые антагонисты кальция (АК) (дилтиазем и фелодипин). Если женщина принимала статины или аспирин, то на этапе прегравидной подготовки или сразу же при наступлении беременности эти препараты необходимо отменить.

#### Лечение АГ

Целью лечения АГ у беременных является предупреждение осложнений, связанных с повышением АД, сохранение беременности, нормальное развитие плода и своевременное родоразрешение.

#### Немедикаментозные методы

Меры по немедикаментозному снижению АД следует рекомендовать всем пациенткам, независимо от тяжести АГ и лекарственной терапии:

- Прекращение курения.
- Нормальная сбалансированная диета без ограничения потребления поваренной соли и жидкости.
- Умеренная аэробная физическая нагрузка (ФН), достаточный 8-10-часовой ночной сон, желательно 1-2-часовой дневной сон.

Снижение массы тела в период беременности не рекомендуется в связи с риском рождения детей с низким весом и последующим замедлением их роста.

За период гестации женщинам в зависимости от ИМТ до беременности рекомендованы следующие критерии допустимой физиологической прибавки в весе (табл. 9) [31].

Следует подчеркнуть, что ожирение у матери может быть причиной неблагоприятных исходов как для женщины, так и для плода.

#### Лекарственная терапия

Общими принципами медикаментозного лечения АГ являются:

- Максимальная эффективность для матери и безопасность для плода.
- Начало лечения с минимальных доз одного препарата.
- Переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте (после увеличения дозы первого препарата) или плохой его переносимости.
- Назначение комбинированной терапии препаратами из разных классов при недостаточном эффекте.

Таблица 10

**Критерии начала АГТ при различных клинических вариантах АГ у беременных**

Клинические варианты АГ	Уровень АД, мм рт.ст.
АГ, имевшаяся до беременности без ПОМ, АКС	≥150/95
АГ, имевшаяся до беременности с ПОМ, АКС	≥140/90
Гестационная АГ	≥140/90
ПЭ	≥140/90

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ПЭ — преэклампсия, ПОМ — поражение органов-мишеней, АКС — ассоциированные клинические состояния.

• Использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном/двукратном приеме. Применение таких препаратов обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, а также высокую приверженность пациенток лечению.

При умеренной АГ (140-159/90-109 мм рт.ст.) в клинических испытаниях не была доказана польза проводимой АГТ: не выявлено снижения риска развития ПЭ, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей. Вместе с тем, лечение умеренной АГ предупреждает развитие тяжелой АГ.

Критерии начала АГТ при различных вариантах течения АГ у беременных представлены в таблице 10.

В качестве антигипертензивных препаратов (АГП) при беременности применяют небольшой спектр лекарственных средств, отвечающих критериям безопасности для плода (табл. 11).

Комбинированная терапия проводится в случае неэффективности монотерапии в максимальной дозе.

Рациональной комбинацией является нифедипин длительного действия + β-адреноблокатор (β-АБ).

Лечение ГАГ (после 20 нед. гестации) проводится в акушерском стационаре 2-3 уровня. При получении хорошего эффекта от лечения (нормализация АД, отсутствие протеинурии, удовлетворительное состояние матери и плода) оно может быть продолжено амбулаторно, при недостаточном эффекте терапии беременная находится в стационаре до родоразрешения.

Таблица 11

**АГП, применяемые для планового лечения АГ в период беременности**

Препарат	Механизм действия	Начальная доза, мг/сут.	Максимальная доза, мг/сут.	Примечание
Основные препараты для плановой терапии АГ у беременных				
Метилдопа (В)	α-агонист центрального действия	500	3000	Препарат первой линии. Может применяться с I триместра. При заболеваниях почек необходимо уменьшить дозу. Противопоказан при депрессии.
Нифедипин с медленным высвобождением активного вещества (С)	Дигидропиридиновый антагонист кальция	20	60	Может быть использован в качестве препарата первой или/и второй линии. Могут быть симптомы активации симпатико-адреналовой системы — головная боль, покраснение кожи, тахикардия, отеки. Противопоказан при аортальном стенозе.
Метопролола сукцинат (С)	Селективный β-АБ	25	200	Препарат выбора среди β-АБ. Может способствовать уменьшению плацентарного кровотока, в больших дозах повышает риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия. Целесообразно назначать с 12 нед. беременности.
Резервные препараты для плановой терапии АГ у беременных				
Бисопролол (С)	Селективный β-АБ	2,5	10	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться при плохой переносимости лечения метопрололом. Может способствовать уменьшению плацентарного кровотока, в больших дозах повышает риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия. Целесообразно назначать с 12 нед. беременности.
Верапамил (С)	Недигидропиридиновый антагонист кальция	80	480	Применяется как АГП и антиаритмический препарат. Имеются единичные исследования по применению во время беременности.

**Родоразрешение**

АГ сама по себе не является показанием к абдоминальному родоразрешению, при удовлетворительном состоянии матери и плода и отсутствии акушерских показаний к кесареву сечению целесообразным является родоразрешение через естественные родовые пути. При ведении родов у этого контингента женщин в день родоразрешения следует продолжать плановую АГП. Во время родов возможно применение как  $\beta$ -АБ, так и антагонистов кальция, а также препаратов центрального действия.

С целью обезболивания следует использовать эпидуральную анестезию, которая обеспечивает не только эффективное обезболивание родов, но и дополнительный гипотензивный эффект. При недостаточной эффективности лечения в периоде изгнания плода рекомендуется исключение потуг.

**Лечение АГ в послеродовом периоде**

В послеродовом периоде даже у нормотензивных женщин наблюдают тенденцию к повышению АД, которое достигает максимальных величин на 5-й день после родов, что является следствием физиологического увеличения объема жидкости и мобилизации ее в сосудистое русло. У пациенток с АГ сохраняется такая же тенденция. Выбор лекарственного средства в послеродовом периоде во многом определяется кормлением грудью, но, в целом, рекомендуют те же лекарственные средства, которые женщина получала во время беременности и после родов. Следует, однако, подчеркнуть, что диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид, спиронолактоны) могут уменьшать продукцию молока.

**Тактика лечения АГ после родов**

1. Отказ от медикаментозной терапии при АГ без поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД до 150/95 мм рт.ст. Лактация при этом возможна.

2. Низкодозированная медикаментозная терапия при АГ без поражения органов мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД 150/95-179/109 мм рт.ст., что позволяет продолжить кормление грудью. В этой ситуации целевых значений АД, вероятно, достичь не удастся, однако общий сердечно-сосудистый риск будет снижен.

3. АГТ, в том числе комбинированная с достижением целевого уровня АД у пациентов из группы высокого риска (при АГ с поражением органов мишеней и/или с ассоциированными клиническими состояниями, при уровне АД 180/110 мм рт.ст. и выше, сахарном диабете, метаболическом синдроме). В этой ситуации необходим отказ от кормления грудью.

**Тактика лечения АГ в период лактации**

*Рекомендации по ведению пациенток с АГ в течение 12 недель после родов:*

1. АД должно быть измерено сразу после родов и контролироваться в течение 3-6 дней после родов.

2. У женщин с послеродовой АГ должна быть исключена ПЭ.

3. АГТ в послеродовом периоде должна быть продолжена, особенно у женщин с ПЭ и при рождении недоношенных детей.

4. В качестве АГП целесообразно использовать нифедипин длительного действия, метилдопу, метопролол, бисопролол.

*Рекомендации по ведению пациенток с АГ спустя 12 недель после родов:*

1. Женщины с ГБ или стойкой послеродовой АГ должны пройти следующее обследование (если не сделано ранее): общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением натрия, калия, креатинина, глюкозы, холестерина, триглицеридов и липидного профиля, ЭКГ.

2. Женщины с тяжелой ПЭ (особенно до 34 нед.) должны быть обследованы с целью исключения ГБ или симптоматической АГ.

3. Консультация терапевта или нефролога у женщин, перенесших ПЭ, при трудноконтролируемой послеродовой АГ, сохранении протеинурии в течение 3-6 мес. после родов, снижении скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин) или других признаках заболеваний почек (мочевой осадок).

4. Женщинам с избыточным весом или ожирением следует рекомендовать снижение массы тела для уменьшения риска развития осложнений при следующих беременностях и для первичной профилактики ССЗ.

**Отдаленный риск развития ССЗ у женщин, имевших АГ во время беременности**

Все больше данных свидетельствует о том, что гипертензивные нарушения во время беременности являются фактором риска развития ССЗ в будущем. Пациентки с ПЭ имеют 3-4-кратный риск развития в будущем АГ, 2-кратный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и повышенный риск инсульта по сравнению с женщинами без ПЭ в анамнезе, самый высокий риск отмечался у женщин с ранней ПЭ (роды до 32 нед.), мертворождением или внутриутробной задержкой роста плода [32]. Встречаются немногочисленные исследования, посвященные изучению влияния АГ у беременных на отдаленный прогноз для ребенка. Установлено, что весоростовые показатели новорожденного и степень раннего постнатального роста ребенка могут дать представление о будущих антропометрических параметрах взрослого и предсказать риск развития ожирения, СД 2 типа и ССЗ в последующем [33, 34].

Таблица 12

## АГП для лечения ГК

Препарат	Доза	Начало действия	Продолжительность действия	Побочные эффекты	Особые указания
Нитроглицерин (С)	5-15 мг/ч в/в	5-10 мин	15-30 мин, может быть >4 ч	Тахикардия, головная боль, покраснение лица, флебиты.	Препарат выбора при ПЭ, осложненной отеком легких.
Нифедипин (С)	10-30 мг <i>per os</i> , при необходимости в течение 45 мин повторно	5-10 мин	30-45 мин	Тахикардия, головная боль, покраснение лица.	Нельзя принимать сублингвально и совместно с сульфатом магния.
Метилдопа (В)	0,25 мг, максимальная доза 2 г в течение сут.	10-15 мин	4-6 ч	Может вызвать ортостатическую гипотензию, задержку жидкости, брадикардию.	Может маскировать повышение температуры при инфекционных заболеваниях.

Известно, что у женщин с АГ в периоде беременности чаще рождаются дети с низким весом. Данные когортного исследования, проведенного в Великобритании, показали отрицательную корреляцию между весом при рождении и значениями САД у наблюдаемых пациентов в возрасте 36–53 лет [35]. Результаты еще одного исследования, опубликованные в 2003г, свидетельствуют о том, что 12-летние дети, родившиеся от матерей с ПЭ, имеют достоверное повышение уровня АД и концентрации эпинефрина в крови [36]. Результаты большого регистра в Норвегии, включавшего в себя более 400 тыс. пациентов, выявили ассоциацию ПЭ с развитием бронхиальной астмы у ребенка [37].

Соответственно, женщины с различными клиническими вариантами АГ при беременности в послеродовом периоде и в последующие годы должны регулярно контролировать АД и метаболические ФР, им рекомендуется модификация образа жизни для профилактики осложнений при последующих беременностях и снижения риска сердечно-сосудистых исходов в будущем.

**Гипертонический криз**

Течение АГ может осложниться гипертоническим кризом (ГК). Это быстрый, дополнительный, значительный подъем АД, который может быть спровоцирован ФН и психической нагрузкой, приемом большого количества соли, жидкости, отменой медикаментозного лечения. Повышение АД до  $\geq 170/110$  мм рт.ст. требует неотложных госпитализации и медикаментозной терапии.

**Тактика ведения пациенток с ГК**

Необходима неотложная госпитализация женщины, желательна в отделение интенсивной терапии с целью постоянного мониторинга АД и парентерального введения АГП для быстрого снижения АД (табл. 12).

При лечении ГК в/в введение препаратов безопаснее и предпочтительнее, чем пероральный или внутримышечный (в/м) способы введения, т.к. позволяет предупредить развитие тяжелой гипотензии прекращением инфузии.

АД необходимо снижать на 25% от исходного уровня в течение первых 2-х ч и до нормализации его уровня в последующие 2-6 ч.

**4. Пороки сердца****4.1. Врожденные пороки сердца****4.1.1. Общие принципы ведения беременных с ВПС**

ВПС — дефект в структуре сердца и крупных сосудов. Частота ВПС составляет примерно 4–6% и в зависимости от характера ВПС и клинических симптомов заболевания выделяют группы риска. С этой целью члены Рабочей группы ЕОК предложили использовать модифицированную классификацию ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства у беременных женщин с кардиоваскулярной патологией [4]. Эта классификация интегрирует все известные сердечно-сосудистые ФР, включая основное заболевание сердца и сопутствующие заболевания. Она также включает в себя противопоказания к беременности (табл. 13).

При наличии порока сердца, соответствующего I степени риска (очень низкий), беременные могут наблюдаться у кардиолога 1-2 раза за все время беременности. При II степени риск осложнений оценивается как низкий или умеренно выраженный, а наблюдение кардиологом осуществляется каждый триместр. При III степени риск осложнений оценивается как высокий, а коллегиальное заключение кардиолога и акушера-гинеколога формируется 1 раз в один или два месяца. Такой же тактики придерживаются при IV степени риска осложнений, если женщина не дает согласие на прерывание беременности. В случае наступления беременности материнская смертность может достигать 8–35%, тяжелые осложнения — 50%.

**Таблица 13**  
**Модифицированная классификация ВОЗ**  
**материнского риска**

<b>Состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ I</b>
• Неосложненный, незначительный или умеренно выраженный — стеноз легочной артерии, — ОАП
• Успешно оперированный порок сердца (ДМПП или ДМЖП, ОАП, аномальный дренаж легочных вен)
• Редкие предсердные или желудочковые экстрасистолы
<b>Состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ II или III</b>
<b>ВОЗ II (при отсутствии других осложнений)</b>
• Неоперированный ДМПП или ДМЖП
• Корригированная тетрада Фалло
• Большинство аритмий
<b>ВОЗ III (в зависимости от индивидуальных особенностей)</b>
• Умеренно выраженное поражение ЛЖ
• Гипертрофическая кардиомиопатия
• Заболевания клапанного аппарата, не соответствующее ВОЗ I или IV
• Синдром Марфана без дилатации аорты
• Диаметр аорты менее 45 мм в сочетании с двустворчатым клапаном аорты
• Оперированная коарктация аорты
<b>ВОЗ III</b>
• Механический искусственный клапан
• Системный правый желудочек
• Операция Фонтена
• Неоперированные пороки сердца с цианозом
• Другие сложные врожденные пороки сердца
• Дилатация аорты 40-45 мм при синдроме Марфана
• Дилатация аорты 45-50 мм при двустворчатом клапане аорты
<b>Состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ IV (беременность противопоказана)</b>
• Все случаи легочной артериальной гипертензии
• Выраженная дисфункция системного желудочка (ФВ менее 30%, ФК СН III-IV)
• Предшествующая перипартальная кардиомиопатия с резидуальным поражением левого желудочка
• Выраженный митральный стеноз, выраженный стеноз устья аорты с субъективными симптомами
• Синдром Марфана с дилатацией аорты более 45 мм
• Дилатация аорты более 50 мм при двустворчатом клапане аорты
• Выраженная коарктация аорты

**Сокращения:** ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛЖ — левый желудочек, ОАП — открытый артериальный проток, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

Даже само прерывание беременности сопряжено с высоким риском из-за вазодилатации и уменьшения сократительной способности миокарда в результате анестезии.

При “синих” ВПС суммарная материнская смертность составляет ~2%, риск осложнений (инфекционный эндокардит (ИЭ), аритмии и застойная СН)

~30%. Прогноз для плода у матерей с такими ВПС неблагоприятный: риск самопроизвольного выкидыша — 50%, преждевременных родов — 30-50%. Дети, как правило, рождаются с низким весом вследствие хронической фетоплацентарной недостаточности и материнской гипоксемии.

Большую роль в благоприятном исходе беременности для матери и ребенка играет адекватная прегравидарная подготовка женщин с ВПС, которая включает следующие мероприятия:

- Вальвулопластика (баллонная или операционная инструментальная). В случае имплантации искусственного клапана выбор протеза определяется, исходя из планируемой беременности.

- Терапевтическое или хирургическое лечение аритмий в соответствии с соотношением риск/польза, как в отношении матери, так и плода.

- Лечение сопутствующих заболеваний — АГ, СД, хроническая болезнь почек и др.

- Избегать приема тератогенных препаратов, таким образом, при наступлении беременности прием ряда препаратов должен быть прекращен.

- Обсуждение антикоагулянтной терапии у беременных с механическим протезом клапана сердца. Пациентки, принимающие варфарин, должны быть осведомлены о его потенциально тератогенном эффекте и риске интракраниальных кровоизлияний у плода, особенно в случае его приема в дозе, превышающей 5 мг в сут.

- Лечение у стоматолога предпочтительно проводить до наступления беременности.

- Определение времени беременности. Пациентки с системным правым желудочком (ПЖ) или единственным желудочком сердца лучше переносят беременность до достижения 20-25-летнего возраста, чем после 30 лет.

Основные положения прегравидарной подготовки женщин с ВПС представлены в таблице 14.

#### 4.1.2. Дефект межжелудочковой перегородки

Принципиальное значение имеет выделение низкого и высокого ДМЖП.

*Низкий ДМЖП* располагается в мышечной части межжелудочковой перегородки (МЖП) (болезнь Толочинова-Роже), сброс крови слева направо при таком пороке незначительный, гемодинамические нарушения практически отсутствуют, и этот порок имеет благоприятное течение. При болезни Толочинова-Роже (множественные ДМЖП) вынашивание беременности и роды не противопоказаны.

*Наблюдение.* Обычно достаточно 2-х кратного наблюдения за время беременности. Роды ведут через естественные родовые пути.

*Высокий ДМЖП* характеризуется значительным сбросом крови слева направо, что приводит к переполнению сначала ПЖ, системы легочной артерии

Таблица 14

Рекомендации по прегравидарной подготовке женщин с ВПС

Мероприятия	Класс
У пациенток с выраженным стенозом устья ЛА (градиент давления выше 64 мм рт.ст.) рекомендуется предгравидарная коррекция порока (баллонная вальвулопластика).	I B
Индивидуальный план наблюдения пациенток кардиологом; от одного до двух раз в мес.	I C
Хирургическое лечение показано у пациенток с аномалией Эбштейна, цианозом и/или СН. В противном случае — беременность противопоказана.	I C
У пациенток с существенной дилатацией ПЖ, вызванного выраженной регургитацией на клапане ЛА, рекомендуется проведение в предгравидарном периоде протезирования клапана ЛА биопротезом.	IIa C
У женщин с двустворчатым аортальным клапаном, планирующих беременность, рекомендуется обследование восходящей аорты и хирургическое лечение при её диаметре более 50 мм.	IIa C
У пациенток после проведения операции Фонтена рекомендуется предусмотреть возможность антикоагулянтной терапии.	IIa C
При подозрении на тромбоз эмболический генез ЛГ рекомендуется предусмотреть возможность антикоагулянтной терапии.	IIa C
У пациенток с первичной ЛГ рекомендуется предусмотреть продолжение медикаментозной терапии с учётом тератогенного действия препаратов.	IIa C
У пациенток с высокой ЛГ беременность противопоказана.	III C
При сатурации кислорода в крови менее 85% беременность противопоказана.	III C
Беременность противопоказана при транспозиции магистральных сосудов и умеренным поражением функции ПЖ и/или выраженной недостаточностью трёхстворчатого клапана.	III C
Беременность противопоказана после операции Фонтена со снижением сократительной функции миокарда и умеренной или выраженной атриовентрикулярной регургитацией, с цианозом или протеиновой энтеропатией.	III C

**Сокращения:** ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность.

(ЛА), а затем левого предсердия (ЛП) и ЛЖ. Перегрузка объемом сопровождается увеличением правых и левых отделов сердца. Возникает рефлекторный спазм артериол системы ЛА (рефлекс Китаева), направленный на предотвращение выраженной легочной гиперволемии и отека легких, при этом повышается давление в ЛА и ПЖ. Когда давление в ПЖ сравнивается с давлением в ЛЖ, возникает переменный сброс, а при превышении давления в ПЖ возникает сброс справа налево, появляется цианоз, усиливается одышка — развивается синдром Эйзенменгера (СЭ). Такие больные, как правило, иноперабельны и инкурабельны. Диагностика этого порока до развития СЭ не представляет больших трудностей и обычно ДМЖП определяют в раннем детстве.

При высоком ДМЖП тактика зависит от степени ЛГ и стадии СН. При незначительной и умеренной ЛГ и СН I ст. (I функционального класса (ФК) по NYHA) беременность не противопоказана, роды проводят через естественные родовые пути (с исключением потуг). При высокой ЛГ, а также при наличии симптомов недостаточности кровообращения (НК), соответствующих III-IV ФК (NYHA) пролонгирование беременности противопоказано. В случае пролонгирования беременности практически на весь гестационный период рекомендуется стационарное лечение, показано абдоминальное родоразрешение (если нет сопутствующей ЛГ). После родов необходимо учитывать возможность парадоксальной системной эмболии.

**4.1.3. Дефект межпредсердной перегородки**

ДМПП — распространенный ВПС, частота которого по клиническим данным составляет 5-15%, по патологоанатомическим — 3,7-10%. Различают первичный ДМПП, который встречается достаточно редко (5%), и вторичный ДМПП (95%).

Гемодинамика при ДМПП определяется размерами дефекта, величиной и направлением сброса крови, состоянием сосудов малого круга кровообращения, возрастом пациентов.

При первичном ДМПП дефект обычно большой по размерам, располагается в нижней части МПП.

Беременность обычно хорошо переносится при ДМПП. Умеренная ЛГ до 40 мм рт.ст. носит гиперволемический характер и не оказывает влияние на течение беременности. Гемодинамически значимый ДМПП должен быть закрыт до беременности. Тромбоз эмболические осложнения встречается в 5%. Достаточно часто отмечаются аритмии, особенно при функционирующем ДМПП или проведении операции в возрасте более 30 лет. В большинстве случаев роды ведут через естественные родовые пути.

При неосложненном вторичном ДМПП вынашивание беременности и роды не противопоказаны. При осложненном — тактика зависит от характера и выраженности осложнений.

Противопоказанием к беременности является высокая ЛГ или СЭ. В случае пролонгирования беременности практически на весь гестационный период — госпитализация, медикаментозная терапия

СН. Родоразрешение предпочтительнее через естественные родовые пути с исключением потуг, при наличии высокой ЛГ возможно кесарево сечение.

У женщин с ДМПП часто осложняется ПЭ и/или СЗРП.

*Наблюдение.* Обычно достаточно 2-х кратного осмотра терапевта за время беременности. Катетерному закрытию по Amplatzer подлежат вторичные ДМПП только при условии ухудшения состояния больной (подтвержденного при чреспищеводной ЭхоКГ). С целью предотвращения парадоксальной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) не рекомендуется закрытие незначительных ДМПП или открытого овального окна. При наличии хронической венозной недостаточности ног для предотвращения парадоксальной ТЭЛА рекомендуется ношение эластических чулок. В некоторых случаях может быть рекомендован длительный постельный режим или использование гепарина.

#### 4.1.4. Неполная атриовентрикулярная коммуникация

Атриовентрикулярная коммуникация (АВК) анатомически характеризуется наличием сообщения между предсердиями и желудочками, обусловленного дефектами в перегородках, в сочетании с расщеплением створок митрального и трикуспидального клапанов. В клинике различают:

1) неполную форму АВК, включающую в себя ДМПП с расщеплением створки митрального клапана;

2) полную форму АВК, представляющую собой практически единый канал, включающий ДМПП, ДМЖП, отсутствие или расщепление септальных створок митрального клапана и трикуспидального клапана. Этот порок выглядит как единое атриовентрикулярное (АВ) отверстие. Полная форма АВК в 40% сочетается с синдромом Дауна; наблюдаются сочетания с другими пороками.

Признаки СН (тахипноэ, тахикардия, застой в лёгких, гепатоспленомегалия) характерны для больных полной АВК с первых часов жизни, а достижение фертильного возраста часто невозможно.

Артериовенозный сброс крови при неполной форме АВК происходит только на уровне межпредсердной перегородки, а наличие расщепленной створки митрального клапана способствует регургитации крови из ЛЖ в ЛП, что гемодинамически определяется как недостаточность митрального клапана. У больных с неполной формой АВК степень проявления нарушения кровообращения в основном зависит от выраженности недостаточности митрального клапана. При незначительной регургитации на митральном клапане течение заболевания схоже с течением изолированного ДМПП, при значительной регургитации состояние и течение заболевания тяжёлые с явлениями СН, дефицита веса.

#### 4.1.5. Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток (ОАП) — боталлов проток, сосуд, соединяющий аорту и ЛА, встречается с высокой частотой (0,3%) в общей популяции и составляет 10-18% всех ВПС. Обычно ОАП диагностируется в детском возрасте.

При неосложненном ОАП — беременность и роды не противопоказаны. При присоединении ЛГ беременность противопоказана.

#### 4.1.6. Коарктация аорты и синдром Тернера

Коарктация аорты (локальное сужение аорты) составляет ~7% всех ВПС и у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Развитие коарктации аорты может наблюдаться и при синдроме Тернера, который, кроме того, включает отставание в росте, нарушение функции яичников с недостатком женских половых гормонов и бесплодие, обструктивное поражение ЛЖ, двустворчатый аортальный клапан с более или менее выраженным его стенозом.

Коарктация аорты может быть в любом месте, но чаще наблюдается в области перешейка, как правило, дистальнее отхождения левой подключичной артерии. При коарктации обычно имеется постстенотическое, иногда и престенотическое расширение аорты. Выше места сужения САД и ДАД повышается, ниже — снижено. Для компенсации кровообращения в нижней половине туловища расширяются межреберные артерии и артерии грудной клетки. В результате препятствия току крови в систолу возникает перегрузка и гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) с последующей его дилатацией и СН. Тяжесть течения порока во многом определяется состоянием коллатеральных сосудов между верхней и нижней половинами туловища. Они выглядят дилатированными, извитыми, увеличивают приток крови от восходящей к нисходящей аорте, минуя сужение. В стенке аорты ниже места сужения (иногда и в коллатеральных) происходят дегенеративные изменения, иногда с образованием аневризм. При беременности возможно увеличение этих изменений в срединной оболочке аорты, что способствует ее расслоению и, возможно, разрыву. ФР этого нередко фатального осложнения порока является наличие у некоторых больных аневризм в системе Веллизиева круга.

Вопрос о возможности беременности лучше всего решать после оперативной коррекции порока. При коарктации аорты беременность допустима только при умеренном ее сужении и АД не >160/90 мм рт.ст. Однако из-за опасности разрыва измененной стенки аорты роды заканчивают операцией кесарева сечения. При нерезко выраженной коарктации аорты возможно вынашивание беременности и нормальные роды, но и в этом случае учитывают относительные противопоказания, т.к. велика опасность осложнений, связанных с АГ. Материнская смертность дости-

гает 3,5% и связана с разрывом и расслоением аорты, разрывом аневризм сосудов Велизиева круга, ИЭ. При беременности рекомендуется медикаментозный контроль АД, но в отличие от ГБ у пациенток с ОАП, как правило, не возникает ПЭ. Таким пациенткам не рекомендуется резко снижать АД, т.к. это может привести к падению маточно-плодово-плацентарного кровотока и развитию осложнений со стороны плода вплоть до выкидыша. При стойком высоком АД, СН III-IV ФК (NYHA), при нарушении мозгового кровообращения беременность абсолютно противопоказана.

В период беременности рекомендуется ограничение ФН, вплоть до госпитализации на весь период беременности. Баллонная ангиопластика и стентирование противопоказаны из-за риска расслоения и разрыва аорты. Для коррекции АД назначают кардиоселективные β-АБ (метопролол, бисопролол).

Тактика у оперированных больных зависит от срока давности, типа операции и ее эффективности. При сохранении повышенного АД, срока операции <1 года рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения. В остальных случаях — родоразрешение через естественные родовые пути с исключением потуг.

Возможные осложнения и риски:

- кровоизлияние в мозг;
- расслоение аорты и разрыв аорты;
- ИЭ;
- ПЭ/эклампсия;
- самопроизвольное прерывание беременности;
- гипотрофия плода.

Предпочтительным являются роды через естественные родовые пути с использованием эпидуральной анестезии при АД у беременной.

*Наблюдение.* Обоснованным является регулярный контроль АД с тщательным обследованием (СМАД) 1 раз в триместр. При АД должна быть назначена гипотензивная терапия с учетом состояния маточно-плацентарного кровотока. Во время беременности только при высокой АД, не поддающейся лечению, может быть проведена чрескожная пластика коарктации аорты, с учетом соотношения риск/польза, однако она чревата диссекцией аорты. Использование стента (у беременных рекомендуют стенты без лекарственного покрытия) может снизить риск диссекции.

#### 4.1.7. Врожденный стеноз устья аорты

Врожденный стеноз устья аорты составляет 6% от всех ВПС, среди женщин он встречается в 4 раза реже, чем среди мужчин.

В зависимости от места стенозирования выделяют клапанный, подклапанный (мышечный и мембранозный) и надклапанный стеноз устья аорты. В большинстве случаев врожденный стеноз устья аорты клапанный. Подклапанный мышечный стеноз —

синоним гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Мембрана с отверстием может располагаться под и над клапанами аорты. При клапанном стенозе комиссуры саяны, створки клапана утолщены, клапан куполообразный, аортальное отверстие маленькое. Врожденный стеноз устья аорты часто сочетается с двустворчатым аортальным клапаном. Так как при двустворчатом аортальном клапане могут отмечаться дилатация аорты и её диссекция, рекомендуется определение диаметра аорты до- и во время беременности.

Порок в течение длительного времени переносится хорошо, но со временем нарастает ГЛЖ, затем происходит дилатация ЛЖ и “митрализация” вследствие развития относительной недостаточности митрального клапана. Беременность, в связи с особенностями гемодинамики гестационного периода, может вызвать декомпенсацию ранее компенсированного порока сердца. При аортальном стенозе в связи с ГЛЖ и недостаточным выбросом могут возникнуть признаки относительной коронарной недостаточности, проявляющиеся типичными приступами стенокардии и, возможно, развитием ИМ.

При легкой и средней степени стеноза устья аорты возможны вынашивание беременности и благополучные роды, однако риск осложнений при тяжелой степени стеноза устья аорты как во время беременности и родов, так и в послеродовом периоде существенен. Планирование беременности у пациенток с симптомным тяжелым аортальным стенозом без предварительного протезирования АК — противопоказано. В случае наступления беременности, появление на ранних сроках мозговых симптомов (частые синкопальные состояния, одышка), загрудинных болей является показанием для прерывания беременности. При тяжелом аортальном стенозе (если вышеописанные признаки имелись еще до возникновения беременности) женщине необходимо объяснить смертельную опасность, связанную с возможной беременностью и родами. Если сроки беременности уже большие, показано абдоминальное родоразрешение.

Возможные осложнения порока сердца: острая левожелудочковая недостаточность, хроническая СН, фатальные нарушения ритма и проводимости, острая коронарная недостаточность, ИЭ, ОНМК, внезапная смерть (ВС).

#### 4.1.8. Стеноз устья легочной артерии

Стеноз устья ЛА встречается в 8-10% всех ВПС. Различают клапанный и подклапанный (фиброзно-мышечное разрастание в области выходного тракта ПЖ) стеноз. Порок нередко сочетается с ДМПП. Как правило, наблюдается постстенотическое расширение корня ЛА.

При клапанном стенозе в связи с препятствием току крови давление в полости ПЖ значительно воз-

растает, в результате чего образуется градиент давления между ПЖ и ЛА, что обеспечивает сохранность сердечного выброса. С течением времени развивается в начале гипертрофия ПЖ, затем его дилатация. Повышается давление в правом предсердии (ПП), при этом может произойти открытие овального окна с право-левым сбросом. Таким образом, первично “бледный” порок может стать “синим”. При выраженном стенозе устья ЛА наблюдается недостаточный кровоток в артериолах малого круга и, как следствие, недостаточная оксигенация.

При легкой и средней степени стеноза устья ЛА беременность и роды протекают обычно благополучно (через естественные родовые пути). Осложнения со стороны матери, как правило, встречаются с частотой до 15%. При тяжелой степени стеноза беременность может способствовать развитию правожелудочковой недостаточности, суправентрикулярных аритмий. При планировании беременности порок сердца должен быть скорректирован до ее наступления. В случае развития правожелудочковой недостаточности во время беременности методом выбора при тяжелом стенозе является баллонная вальвулопластика.

#### 4.1.9. Аномалия Эбштейна

Аномалия Эбштейна достаточно редкий ВПС, его распространенность составляет 1% от всех врожденных пороков. Формирование порока связывают с применением лекарственных препаратов, содержащих соли лития.

Аномалия Эбштейна характеризуется смещением трехстворчатого клапана в сторону ПЖ с уменьшением его полости, что снижает УО и уменьшает легочный кровоток. В связи с тем, что ПП состоит из двух частей (собственно ПП и части ПЖ), электрические процессы в нем протекают асинхронно. В систолу ПП атриализованная часть ПЖ находится в диастоле и, вследствие этого, приток крови в ПЖ уменьшается. Во время систолы ПЖ возникает диастола ПП с неполным закрытием трехстворчатого клапана и это приводит к смещению крови в атриализованной части ПЖ обратно в основную часть ПП. Все это сопровождается расширением фиброзного кольца трехстворчатого клапана, выраженной дилатацией ПП, повышением в нем давления и ретроградным повышением давления в системе нижней и верхней полых вен. Расширение полости ПП и повышение в нем давления способствуют открытию овального окна (если оно было закрытым) или его незаращению, что приводит к компенсаторному снижению давления за счет сброса крови справа налево.

Пациентки с аномалией Эбштейна без СН и цианоза беременность переносят хорошо (II класс по ВОЗ). В большинстве случаев прогноз беременности вполне оптимистичен. У пациенток с симпто-

мами СН, выраженной трёхстворчатой регургитацией и/или цианозом до беременности должно быть проведено хирургическое лечение, в противном случае беременность противопоказана. Проблемы во время беременности в основном связаны со степенью трехстворчатой недостаточностью и функциональной способностью ПЖ, сочетанием с ДМПП или синдромом Wolf-Parkinson-White (WPW) (пароксизмальные тахикардии).

При аномалии Эбштейна увеличен риск преждевременных родов, СЗРП и перинатальной смертности.

*Наблюдение.* Пациентки с недостаточностью трехстворчатого клапана или СН должны наблюдаться не менее 1 раза в триместр. При наличии ДМПП во время беременности или родов может развиваться реверсия шунта с цианозом. Повышен риск парадоксальной эмболизации.

В большинстве случаев роды ведутся через естественные родовые пути.

#### 4.1.10. Транспозиция магистральных сосудов

Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) представляет собой порок, при котором аорта отходит от ПЖ, ЛА — от левого.

Этот порок составляет 7-15% среди всех ВПС и представляет собой самый частый порок сердца, сопровождающийся цианозом и НК в грудном возрасте.

С гемодинамической точки зрения, различают полную и корригированную ТМС. Для полной ТМС, совместимой с жизнью, совершенно необходимо наличие сообщений между большим и малым кругами кровообращения. Сообщение может быть представлено в 50% случаев ДМПП, в остальных — ДМЖП или ОАП.

При корригированной транспозиции имеется инверсия желудочков; кровообращение не страдает. Корригированная ТМС представляет собой редкую аномалию и составляет менее 1% всех ВПС. Порок сочетается в 70% с ДМЖП (обычно перимембранозной локализации), в 40% — с подклапанным стенозом ЛА.

Корригированная ТМС в изолированном виде долго не приводит к нарушению гемодинамики, выраженность и характер которой определяются сопутствующими ВПС. При ДМЖП нарушения гемодинамики такие же, как при изолированном пороке, а при сочетании ДМЖП с легочным стенозом — аналогичны тетраде Фалло. В этих случаях сохраняется вероятность аритмий, выраженной брадикардии с АВ-узловым ритмом и СН (риск класс III).

Вынашивание беременности более реально при корригированной ТМС. Число живорождений составляет около 60%, а наличие цианоза при полной ТМС является фактором риска выкидыша.

При полной ТМС единственной операцией может быть гемодинамическая коррекция внутрисердечной гемодинамики (операция Сеннинга или Мастарда). Прогноз беременности хороший.

Беременность противопоказана в случае корригированной ТМС при нарушении функции ПЖ (СН III или IV ФК), фракция выброса (ФВ) менее 40% или выраженной трехстворчатой недостаточности.

Часто отмечается развитие ПЭ или АГ.

*Наблюдение.* Для пациенток, перенесших операции Мастарда или Сеннинга, рекомендуется ежемесячно или 1 раз в два месяца обследование у кардиолога, включая ЭхоКГ и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

У пациенток без симптомов СН и с удовлетворительной функцией ПЖ возможны самостоятельные роды. При снижении сократительной способности сердца необходимо предусмотреть раннее родоразрешение кесаревым сечением.

#### 4.1.11. Операция Фонтена

При ВПС, известном как единственный желудочек сердца или двуприоточный желудочек сердца, отсутствует межжелудочковая перегородка, а строее сердца является трёхкамерным.

При сочетании единственного желудочка сердца и стеноза ЛА возможно проведение операции Фонтена, заключающейся в создании анастомоза между ЛА, с одной стороны, и верхней полой вены, и/или нижней полой вены, или ПП — с другой, так как циркуляцию крови затрудняет имеющийся выраженный подклапанный стеноз устья ЛА. После этой паллиативной операции функцию нагнетания крови в малый круг кровообращения выполняет ПП, а циркуляция крови в большом круге кровообращения осуществляется единственным желудочком сердца. Отдалённые результаты такой операции при единственном желудочке благоприятные.

Единственный желудочек сердца является достаточно редко встречаемой аномалией у женщин репродуктивного возраста, лишь проведение операции Фонтена позволяет успешно выносить беременность до сроков 25-35 нед. при риске III-IV ВОЗ.

Пролонгирование беременности даже в случаях выполнения операции Фонтена чревато материнской смертностью (2%), развитием аритмий (20%), энтеропатий, гепатомегалии, редко — циррозом печени, склонностью к тромбообразованию и СН. Высокий риск преждевременных родов и низкой массы плода.

Беременность противопоказана при сатурации кислорода менее 85% в покое, снижении сократительной функции правого желудочка, умеренной или выраженной АВ-регургитации или протеиновой энтеропатии.

*Наблюдение.* При возможности вынашивания беременности необходимо ежемесячное наблюдение

у кардиолога. Учитывая высокий риск тромбоза шунта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), рекомендуется предусмотреть возможность терапии антикоагулянтами.

Рекомендуется раннее родоразрешение кесаревым сечением в специализированном роддоме.

#### 4.1.12. Пороки группы Фалло

Среди пороков группы Фалло наибольшее практическое значение имеет тетрада Фалло. Тетрада Фалло является классическим “синим” ВПС и состоит из ДМЖП, инфундибулярного стеноза устья ЛА, дэкстрапозиции аорты (аорта как бы расположена и над ЛЖ и над ПЖ, вернее над дефектом в МЖП, благодаря чему в нее попадают потоки крови из обоих желудочков) и гипертрофии ПЖ. Триада Фалло включает в себя: ДМПП, стеноз устья ЛА (клапанный или инфундибулярный) и гипертрофию ПЖ. Пентада Фалло состоит из тех же пороков, что и тетрада + ДМПП.

“Синие” пороки служат противопоказанием для беременности и родов. В любом сроке необходимо убедить женщину прервать беременность. Беременность резко утяжеляет течение этих пороков, велика опасность присоединения ИЭ, церебральных осложнений, тромбозов, СН, осложнений со стороны плода. При беременности на фоне некорригированной тетрады Фалло материнская смертность достигает 7%, перинатальная — 22%. Беременность у неоперированных пациенток ассоциирована с риском осложнений со стороны матери и плода, которые сопряжены со степенью цианоза у матери. Риск высокий, если сатурация кислорода <85%. Рост объема крови и венозного возврата в ПП с падением ОПСС, увеличивает шунтирование крови справа налево и цианоз. Риск беременности у оперированных больных зависит от состояния гемодинамики. Риск низкий, достигающий такого среди общей популяции, у больных с хорошо скорригированными пороками.

После паллиативной операции — создание аортолегочного анастомоза, за счет чего улучшается кровоток в малом круге и уменьшается гипоксемия, вопрос о вынашивании беременности решается индивидуально. Радикальная операция гораздо сложнее, но зато более эффективна. Пациентки, перенесшие радикальную коррекцию тетрады Фалло, обычно переносят беременность и роды хорошо (риск II ВОЗ). У всех пациенток определяется остаточный стеноз устья ЛА, аритмии, вплоть до парных и групповых желудочковых экстрасистол — кардиологические осложнения составляют около 12%. Нарушение сократительной функции ПЖ, умеренная или выраженная регургитация на лёгочной артерии, а во время беременности возможно увеличение размера ПЖ являются факторами риска осложнений.

У пациенток со значительной остаточной обструкцией выносящего тракта ПЖ, тяжелой недостаточностью клапана ЛА, с/или без трехстворчатой регургитации, и/или с дисфункцией ПЖ, увеличенная нагрузка объемом во время беременности может привести к правожелудочковой недостаточности и аритмиям. Аортальная регургитация может иметь тенденцию к прогрессированию у неоперированных пациентов с тетрадой Фалло, так как створка аортального клапана не имеет поддержки и пролабирует в дефект перегородки. Кроме того, аорта из-за увеличенного кровотока обычно имеет больший размер, чем в норме.

**Наблюдение.** В большинстве случаев достаточно обследования у кардиолога 1 раз в триместр. У беременных с умеренной или выраженной регургитацией на ЛА показана Эхо-КГ 1 раз в 1-2 мес. При наличии симптомов СН возможно ограничение двигательного режима, использование диуретиков.

В большинстве случаев возможны роды через естественные родовые пути.

Особенно опасны для женщины роды и послеродовый период, что обусловлено тем, что при сокращении матки до 1 л и более венозной крови устремляется к сердцу, но в связи со стенозом устья ЛА она не может пройти полностью в малый круг и значительная ее часть через ДМЖП попадает непосредственно в большой круг, резко усиливая и без того выраженную гипоксемию. Необходим тщательный мониторинг АД и газов крови во время родов, и крайне важно не допускать дальнейшей вазодилатации, в т.ч. лекарственно-индуцированной. В эти периоды могут наступить синкопальные состояния и ВС.

Осложнения включают ТЭО, прогрессирование дилатации аорты и ИЭ. Увеличен риск осложнений со стороны плода.

Все больные тетрадой Фалло должны пройти генетическое консультирование до зачатия для установления синдрома делеции 22q11 хромосомы с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Но даже при отсутствии консультации риск развития пороков у плода низкий (~4%).

#### 4.1.13. Синдром Эйзенменгера

СЭ называют необратимую тяжелую ЛГ с двунправленным сбросом крови или сбросом справа налево через ОАП, ДМПП или ДМЖП.

Сформировавшийся СЭ не поддается хирургической коррекции. Материнская смертность составляет 30-50%, перинатальная — 28% (с абортми — до 48%). Это связано с угрожающим жизни ростом легочного сосудистого сопротивления вследствие легочных тромбозов или фибриноидных некрозов, которые развиваются очень быстро в предродовом и послеродовом периодах, и могут вызвать смертельный исход,

даже у больных, которые ранее имели незначительно сниженную толерантность к ФН или вовсе ее не имели. При СЭ шунтирование крови справа налево увеличивается в период беременности, вследствие системной вазодилатации и перегрузки ПЖ с усилением цианоза и уменьшением тока крови по легочным сосудам. Эти пациентки отличаются высокой чувствительностью к падению ОПСС и венозного возврата (эпидуральная анестезия противопоказана!), возможно развитие сложных и фатальных аритмий, высок риск ТЭО в любом сроке беременности.

При наличии СЭ рекомендуется прерывание беременности в I триместре. В случае, когда беременность не была прервана в ранние сроки, необходима госпитализация пациентки практически на весь период беременности в высококвалифицированное специализированное учреждение, в котором может быть осуществлен контроль за состоянием периферической и центральной гемодинамики и давлением в системе малого круга. Такая необходимость объясняется тем, что прогноз зависит не от функционального состояния этих больных, а от степени выраженности ЛГ, что требует проведения следующих лечебных и профилактических мероприятий:

- Постельный режим и кислород при приступах одышки.
- Применение антикоагулянтов со II триместра и до 2 сут. после родов. Во II и III триместрах — антикоагулянты (варфарин) *per os*, за 3-4 нед. до предполагаемого срока родов — гепарин или низкомолекулярного гепарина (НМГ). Возможно применение гепарина или НМГ на протяжении всей беременности. С осторожностью могут назначаться малые дозы диуретиков при исключении гемоконцентрации и уменьшении ОЦК. Часто отмечающиеся микроцитоз и железодефицитная анемия у этих пациенток, являются показанием к терапии препаратами железа.
- Роды ведут через естественные родовые пути с исключением потуг. При родах — постоянное мониторинговое наблюдение пациентки, не менее чем 3-х кратное определение газов крови в родах и в раннем послеродовом периоде, оценка клинического состояния, параметров центральной и периферической гемодинамики.

При ухудшении состояния матери и плода необходимо планировать раннее родоразрешение в условиях специализированного роддома, предпочтительнее в условиях регионарной анестезии.

Наличие цианоза является наиболее серьезным фактором риска в отношении плода: при сатурации кислорода менее 85% процент детей, родившихся живыми, незначителен (около 12%).

#### 4.2. Приобретенные пороки сердца

ППС — повреждение клапанов сердца с нарушением их функции в виде стеноза соответствующего

отверстия между камерами сердца или недостаточности клапана, возникающие вследствие какого-либо острого или хронического заболевания [38].

#### 4.2.1. Митральный стеноз

Митральный стеноз — сужение левого предсердно-желудочкового отверстия, приводящее к нарушению диастолического поступления крови из ЛП в ЛЖ. Изолированный митральный стеноз составляет 40% всех пороков сердца ревматической этиологии, среди женщин он встречается в 4 раза чаще, чем среди мужчин.

Митральный стеноз чаще всего связан с перенесенной ревматической лихорадкой, реже причиной порока являются системные заболевания соединительной ткани: СКВ, ревматоидный артрит. Врожденный митральный стеноз наблюдают редко, и он может сочетаться с ДМПП (синдром Лютембаше).

Беременность и роды у женщин с митральным стенозом могут протекать без осложнений. При критическом митральном стенозе (площадь митрального отверстия  $<1,5 \text{ см}^2$ ) к концу II-го — в III триместре, в родах и раннем послеродовом периодах могут возникнуть отек легких, СН, преимущественно по малому кругу, фибрилляция предсердий (ФП).

При тяжелом митральном стенозе прогноз, как правило, неблагоприятный, поскольку увеличение ОЦК и тахикардия, характерные для беременности, повышают нагрузку на сердце, увеличивают риск ФП, которая, в свою очередь, усугубляет снижение сердечного выброса. При тяжелом стенозе повышается риск внутриутробной задержки развития плода и преждевременных родов. Материнская смертность при легком митральном стенозе составляет  $<1\%$ , при тяжелом —  $5\%$ , при появлении ФП возрастает до  $17\%$ . Планирование беременности у пациенток с тяжелым митральным стенозом, без предварительной хирургической коррекции МК — противопоказано.

Пациентки с митральным стенозом, как и все беременные с ССЗ, нуждаются в постоянном наблюдении кардиолога (терапевта) и акушера-гинеколога, 1 раз в мес. необходимо выполнять ЭхоКГ, медикаментозная терапия назначается по показаниям. При уровне давления в ЛА  $>50 \text{ мм рт.ст.}$ , даже в случае отсутствия симптомов НК, показаны кардиоселективные  $\beta$ -АБ (метопролол, бисопролол), доза которых определяется уровнем давления в ЛА, ЧСС и уровнем системного АД. При признаках застоя в малом круге кровообращения назначают диуретики (тиазидовые и/или петлевые). Спиринолактоны противопоказаны из-за опасности феминизации плода мужского пола. Если на фоне адекватной медикаментозной терапии сохраняются признаки НК и/или ЛГ, имеется высокий риск развития отека легких во время гестации, родов или раннем послеродовом периоде, показана хирургическая коррекция порока. Закрытая

митральная комиссуротомия является операцией выбора во время беременности у пациенток с тяжелым симптомным митральным стенозом (ХСН III-IV ФК NYHA), и/или повышением расчетного систолического давления в ЛА  $>50 \text{ мм рт.ст.}$  Комиссуротомия должна выполняться после 20 недели беременности в экспертных центрах. Она безопасна для матери: риск гибели плода составляет 2-12%.

Чрескожная баллонная митральная вальвулопластика также является операцией выбора у этих пациенток. Однако, учитывая риск осложнений во время проведения баллонной вальвулопластики — в 5% случаев развивается тяжелая травматическая митральная недостаточность, которая обычно плохо переносится и требует экстренной операции в условиях искусственного кровообращения, эту операцию рекомендуют выполнять в центрах с большим опытом проведения таких процедур. Гемодинамические результаты после такой операции хорошие, клиническое состояние пациенток позволяет выносить беременность. Облучение минимизировано за счет экранирования живота и отказа от ангиографии.

У пациенток с тяжелым митральным стенозом показано оперативное родоразрешение, с мониторингом центральной гемодинамики, АД и кислотно-щелочного состояния. У остальной категории пациенток роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути.

#### 4.2.2. Недостаточность митрального клапана

Недостаточность митрального клапана характеризуется неполным закрытием его створок во время систолы ЛЖ, в результате чего возникает обратный ток крови (регургитация) из ЛЖ в ЛП. Изолированная митральная недостаточность ревматического генеза составляет 10% всех приобретенных пороков сердца. Этот порок чаще возникает у мужчин и с высокой частотой сочетается с митральным стенозом или пороками клапанов аорты.

Наиболее частая причина митральной недостаточности — ревматическая лихорадка, приводящая к сморщиванию створок клапана, реже пролапс митрального клапана (ПМК), ИЭ, ИМ, травмы, при которых происходит разрыв хорд и/или сосочковых мышц, значительное расширение митрального кольца и увеличение левых отделов сердца возможны при синдроме Марфана (СМ), Элерса-Данлоса (СЭД), дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), послеоперационная недостаточность после митральной комиссуротомии.

При отсутствии клинических симптомов СН, даже при кардиомегалии, обнаруженной на рентгенограмме, но при нормальных размерах ЛЖ, беременность не увеличивает риск осложнений для матери и плода. Увеличение ОЦК и сердечного выброса приводит к росту объемной перегрузки, которая является

следствием клапанной регургитации, но снижение ОПСС уменьшает степень регургитации, тем самым компенсируя перегрузку объемом. При развитии СН, которая чаще возникает в III триместре, наряду с ограничением ФН, назначают диуретики (за исключением спиронолактонов) в сочетании с вазодилаторами (нитраты, дигидропиридиновые АК) под контролем АД. БРА и иАПФ противопоказаны во все сроки беременности, гидралазин — в I и II триместрах.

Роды через естественные родовые пути безопасны у большинства пациенток, даже у тех, у кого были эпизоды непродолжительной СН. Мониторинг гемодинамики необходим только в самых тяжелых случаях.

Хирургическая коррекция порока не рекомендуется во время беременности, из-за риска для плода и может быть рекомендована только больным с рефрактерной СН, которая крайне редко развивается у больных с клапанной недостаточностью.

#### 4.2.3. Сочетанный митральный порок

Изолированный митральный стеноз имеет место лишь в 1/3 случаев митрального порока ревматического генеза. Значительно реже возникает изолированная митральная недостаточность. У большинства больных ревматической лихорадкой отмечается сочетанный митральный порок: митральный стеноз и недостаточность митрального клапана. При этом пороке имеет место затруднение тока крови от ЛП в желудочек, и в то же время происходит регургитация части крови из ЛЖ в ЛП в период систолы желудочков. В отличие от изолированного митрального стеноза помимо гипертрофии ЛП возникает также увеличение и ГЛЖ.

Тактика ведения беременности определяется преобладанием того или иного порока сердца.

#### 4.2.4. Недостаточность аортального клапана

Недостаточность аортального клапана характеризуется отсутствием полного смыкания створок аортального клапана в период диастолы, в результате чего возникает обратный кровоток (регургитация) из аорты в полость ЛЖ.

Основные этиологические факторы аортальной недостаточности следующие:

- Поражение самого клапана: ревматическая лихорадка (наиболее частая причина, при этом недостаточность чаще сочетается со стенозом устья аорты), ИЭ, врожденная деформация, разрывы створок клапана (например, вследствие травмы).
- Поражения аорты: сифилис, расслаивающаяся аневризма аорты, кистозный медионекроз (болезнь Марфана — дилатация фиброзного кольца аортального клапана), АГ, воспалительные заболевания (например, анкилозирующий спондилоартрит, аортит и пр.).

При незначительно выраженной аортальной недостаточности клинические симптомы обычно отсутствуют. При прогрессировании порока больные жалуются на усиленное сердцебиение, позже присоединяются одышка при ФН, затем в покое, приступы сердечной астмы. Примерно у 20% больных важным проявлением этого порока является стенокардия.

При отсутствии клинической картины порока беременность и роды протекают без осложнений. В случае выраженной дилатации ЛЖ (по данным ЭхоКГ конечный диастолический размер >5,5 см) беременность противопоказана.

### 5. Операции на сердце с использованием искусственного кровообращения

Оперативное лечение у беременных с кардиоваскулярной патологией с использованием искусственного кровообращения (ИК) должно проводиться только в случае неэффективности медикаментозной терапии, ухудшении их состояния и при отсутствии возможности проведения других интервенционных методов. Оптимальным сроком гестации в случае оперативного лечения с использованием ИК являются 13-28 нед. беременности. Хирургическое лечение в первом триместре беременности связано с риском развития мальформаций плода, в третьем триместре — преждевременных родов и осложнений у матери. После 28 нед. беременности при детской смертности 10% может быть рассмотрен вопрос о родоразрешении до использования ИК. Решение о времени родоразрешения от 26 до 28 нед. гестации принимается индивидуально.

Адекватной для поддержания маточно-плацентарного кровообращения является скорость кровотока при ИК более 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> и перфузионное давление выше 70 мм рт.ст. Оптимальная потребность в кислороде достигается при гематокрите более 28%. Перфузия должна быть нормотермической, при мониторинге рН следует избегать гипокапнии, которая является причиной вазоконстрикции матки и плаценты и гипоксии плода. Длительность ИК следует сводить к минимуму. Во время ИК рекомендуется избегать глубокой гипотермии — температура тела беременной не должна снижаться ниже 30° С [39].

При проведении ИК рекомендуется постоянное мониторирование тонуса матки, ЧСС плода, желательно проведение интраоперационной ЭхоКГ плода. С целью оценки результатов мониторинга сердцебиений плода, готовности к экстренному родоразрешению в случае развития родовой деятельности или проведении планового кесарева сечения после ИК, требуется обязательное присутствие акушера. После окончания операции с использованием ИК должны быть даны рекомендации по максимально возможному пролонгированию беременности до достижения зрелости плода.

Использование гепарина во время ИК требует тщательного контроля гемостаза, хотя не увеличивает риск геморрагических осложнений у плода, но существенно возрастает риск маточного кровотечения, особенно у пациенток, которым проведено экстренное кесарево сечение сразу после ИК. Кроме того, применение высоких доз гепарина в качестве антикоагулянта при ИК и последующая нейтрализация его действия протамином могут приводить к сложностям интра- и постоперационного контроля гемостаза, а также к нестабильности гемодинамики и бронхоспазму, вызванными протамином.

При использовании ИК уровень материнской смертности не отличается от таковой у обычного контингента больных кардиохирургических операций. Однако перинатальная смертность остается высокой, неврологические нарушения у детей наблюдаются в 3-6% случаев. Так при сроке гестации до 26 нед. детская смертность составляет 20-40%, 20% детей имеют серьезные неврологические расстройства. Кроме гестационного срока, прогноз зависит от ряда других факторов: пол ребенка, предполагаемая масса плода, предварительное использование кортикостероидов, опыт неонатальной службы.

## 6. Ведение беременных с легочной гипертензией

ЛГ — симптомокомплекс, сопровождающий разнообразные по этиопатогенетическому механизму заболевания, объединенные регистрируемым по данным катетеризации правых камер сердца повышением среднего давления в ЛА более 25 мм рт.ст.

Согласно модифицированной классификации ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, при котором беременность противопоказана. Результаты анализа исходов беременности и родов в крупных медицинских центрах показали, что беременность у женщин с ЛГ, включая идиопатическую ЛГ (ИЛАГ), как и ЛГ, связанную с ВПС или ЛГ, вызванную другими причинами, ассоциируется с высокой материнской летальностью — от 25% до 56%, высокой частотой преждевременных родов — 85-100%, СЗРП в 3-33% случаях и гибелью плода/новорожденных в 7-13% случаев [4, 13, 40-43]. С учетом высокого риска прогрессирования ЛГ на фоне беременности ее планирование и пролонгирование противопоказано у пациенток с расчетным систолическим давлением в ЛА выше 50 мм рт.ст. Пациенткам детородного возраста показана консультация кардиолога и гинеколога в центре, имеющем опыт ведения беременных с ЛГ, для подбора оптимальных методов контрацепции. Самым эффективным способом контрацепции является стерилизация, которая может быть выполнена планоно во время прерывания беременности или во время оператив-

ного родоразрешения. Эстроген-содержащие контрацептивы увеличивают риск тромбэмболических осложнений. Поэтому применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов может обсуждаться у пациенток, принимающих антикоагулянтные препараты. Барьерные методы безопасны для пациенток, но не дают надежной гарантии от наступления беременности. Использование внутриматочной терапевтической системы является современным и высокоэффективным средством, но ассоциируется с повышенным риском инфекционных осложнений во время ее постановки. Следует помнить, что эффективность оральных контрацептивов снижается у женщин, получающих антагонисты эндотелиновых рецепторов. Поэтому для достижения надежного эффекта рекомендовано сочетание двух методов контрацепции [44].

В случае наступления беременности, необходимо информировать пациентку о высоком риске развития серьезных осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода/ребенка и обсуждать вопрос об искусственном прерывании беременности. В случае согласия пациентки на прерывание беременности, медицинский аборт должен быть выполнен до 22 нед. беременности. Прерывание беременности на более поздних сроках по рискам развития осложнений сопоставимо с рисками досрочного родоразрешения на 32-34 нед. беременности. Оптимальным сроком для прерывания беременности является  $10 \pm 3$  нед. гестации [45].

В случае отказа от искусственного прерывания беременности пациентка с ЛГ всю беременность наблюдается мультидисциплинарной командой специалистов (кардиолог, акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог/педиатр, при необходимости привлекаются врачи других специальностей), которая принимает коллегиальное решение по тактике ведения, сроках и способе родоразрешения.

Для решения вопроса по тактике ведения пациентка должна быть госпитализирована в специализированный перинатальный центр, имеющий опыт диагностики и лечения больных с легочной гипертензией.

В случае стабильного состояния пациентки, после подбора специфической терапии для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), может быть выписана на амбулаторное лечение и каждые 2-4 нед. должна быть осмотрена кардиологом. Плановая госпитализация в специализированный перинатальный центр, имеющий опыт диагностики и лечения больных с ЛГ, показана во втором триместре беременности в связи с повышенным риском преждевременных родов и развития гемодинамических осложнений, а также для определения сроков и способа родоразрешения. Внеплановая госпитализация показана при ухудшении общего состояния или при отрицательной динамике ЭхоКГ параметров.

Пациентки с ЛГ III ФК и выше весь период беременности должны наблюдаться в условиях стационара. Каждые 4-6 нед. им рекомендовано выполнение ЭхоКГ, в случае ухудшения общего состояния — по мере необходимости. При неоптимальной визуализации при трансторакальном ЭхоКГ рекомендуется выполнение чреспищеводной ЭхоКГ для исключения ВПС и уточнения степени его тяжести. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием проводится только по жизненным показаниям при подозрении на ТЭЛА.

Специфическая медикаментозная терапия, которую пациентки получали до беременности, включая АК, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), должна быть продолжена во время беременности. Исключение составляют антагонисты рецепторов эндотелина, которые из-за доказанного тератогенного действия, рекомендуется отменить и заменить на другие группы ЛАГ-специфических препаратов. Если пациентка не принимала до беременности ЛАГ-специфическую терапию, необходимо рассмотреть возможность ее назначения во время беременности после проведения катетеризации правых камер сердца. В качестве препарата первой линии во время беременности и после родов может рассматриваться ИФДЭ5 силденафил в стартовой дозе 20 мг 3 раза/сут. При необходимости возможно увеличение дозировки до 120 мг/сут. или назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии: ИФДЭ5 в сочетании с простаноидами. Назначение простаноидов во время беременности и после родов показано пациенткам с III-IV ФК при неэффективности ИФДЭ5. В Российской Федерации из группы простаноидов зарегистрирован ингаляционный препарат, который рекомендуется назначать в дозе 2,5-5 мкг 6-9 раз/сут. Кроме того, в послеродовом периоде при прогрессирующем течении ЛГ терапия может быть усилена за счет назначения антагонистов эндотелиновых рецепторов: бозентана в стартовой дозировке 62,5 мг 2 раза/сут. с последующим увеличением дозы до 250 мг/сут., мацитентана или амбризентана 10 мг 1 раз/сут. под тщательным контролем печеночных трансаминаз и уровня гемоглобина.

Пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛГ и лекарственно-индуцированной ЛГ для решения вопроса о перспективах назначения АК показано проведение вазореактивного теста в рамках стандартной катетеризации правых камер сердца. В случае положительного вазореактивного теста возможно назначение АК дигидропиридинового ряда с постепенной титрацией дозы до максимально переносимых.

Для коррекции правожелудочковой СН у женщин с ЛГ в послеродовом периоде и при необходимости во время беременности показано назначение петлевых диуретиков: фуросемид. Необходимость назначения антикоагулянтов во время беременности реша-

ется индивидуально. В случае их назначения в I триместре, учитывая эмбриотоксические эффекты варфарина, рекомендован нефракционированный гепарин (НФГ) или НМГ.

Пациенткам высокого ФК ЛГ в послеоперационном периоде в большинстве случаев требуется усиление ЛАГ-специфической терапии, применение ингаляционного оксида азота в раннем послеоперационном периоде и оксигенотерапии при парциальном давлении  $O_2$  в артериальной крови  $< 8$  кПа ( $< 60$  мм рт.ст.).

Общего мнения в отношении сроков родоразрешения беременных с ЛГ в настоящее время нет. Во многих специализированных центрах рекомендуется проводить родоразрешение досрочно в сроки 34-36 нед. беременности, при этом минимальный рекомендуемый срок родоразрешения — 32 нед., максимальный — 38 нед.

Предпочтительным способом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, что, как правило, ассоциируется с меньшей потерей крови, снижением инфекционных осложнений, меньшим риском ТЭО и с менее резкими гемодинамическими изменениями по сравнению с кесаревым сечением.

Однако вопрос способа родоразрешения остается дискуссионным и большинство экспертов склоняется к тому, что у пациенток с ЛГ 3 ФК и выше, а также у пациенток с СЭ роды предпочтительнее проводить оперативным путем с мониторингом параметров центральной гемодинамики и газового состава крови. Общая анестезия при оперативном родоразрешении пациенткам с ЛГ противопоказана.

Длительность профилактического назначения антибактериальной терапии после оперативного родоразрешения в каждом конкретном случае обсуждается индивидуально. НМГ в целях профилактики венозных тромбозов и ТЭО после оперативного родоразрешения назначают длительностью 7 сут., с режимом дозирования 1 раз/сут.

Лактация у пациенток с ЛГ III ФК и выше должна быть подавлена.

В послеродовом периоде необходимо наблюдение от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от состояния пациентки в послеродовом периоде и, в первую очередь, от наличия или отсутствия клинических проявлений дисфункции правого желудочка. Необходимость более длительного наблюдения в стационаре диктуется высокими рисками сердечно-сосудистой летальности в первые 4 нед. после родов.

## 7. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца

Беременность рассматривают как тромбофилическое состояние, при котором активация внутрисосу-

дистого тромбоза выражена вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что отражает эволюционное приспособление женского организма к уменьшению кровопотери в родах после отделения плаценты. Физиологическая перестройка всех звеньев системы гемостаза, приводящая к гиперкоагуляции, обусловлена следующими особенностями:

- повышением резистентности к активированному протеину С во II и III триместрах;
- снижением активности протеина S вследствие уменьшения общего количества протеина S под действием эстрогенов и повышения уровней протеина, связывающего компонент комплемента 4b, который взаимодействует с протеином S;
- повышением уровня фибриногена и факторов II, VII, VIII и X;
- увеличением уровней и активности ингибиторов фибринолиза, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ), ингибиторов активатора плазминогена (РАI-1 и РАI-2).

Активность прокоагулянтных факторов повышается со II триместра беременности. В III триместре наблюдается прогрессивное увеличение фактора Виллебранда, продуцируемого эндотелием. Повышается концентрация факторов IX, VIII, VII (на 80%), X, V, II (от 70% до 100% по сравнению с уровнем небеременных и беременных I триместра). Увеличивается образование тромбина, содержание продуктов деградации фибрина в ответ на интра- и экстравазальное отложение фибрина, что указывает на интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови и активацию системы свертывания крови в маточно-плацентарном кровотоке.

Одновременно с началом II триместра происходит постепенное снижение антикоагулянтного потенциала крови. Концентрация антитромбина III снижается перед родами, а его активность растет. Остается неизменным уровень протеина С, наблюдается снижение концентрации его кофермента — протеина S. При физиологической беременности отмечаются изменения в системе фибринолиза: значительно увеличивается уровень РАI-1, продуцируемого эндотелием, кроме того, плацента начинает синтезировать РАI-2.

Во время родов наблюдается повышенное потребление тромбоцитов и факторов коагуляции, в т.ч., фибриногена. При лабораторном исследовании системы гемостаза в родах повышается активность фактора VIII, увеличиваются концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димера в результате усиления фибринолиза. В послеродовом периоде растет уровень t-РА, снижается РАI-1 и РАI-2, происходит укорочение АЧТВ. Содержание Д-димера повышается в первые 5 дней

после родов по причине активного фибринолиза массы “молодых” тромбов, сформировавшихся в маточных сосудах на маточно-плацентарной площадке. Нормализация параметров системы гемостаза происходит в течение 4–6 нед. после родов.

Таким образом, даже при физиологическом течении беременности в ~6 раз повышается риск венозных ТЭО за счет обструкции венозного возврата растущей маткой, венозной атонии, перечисленных изменений в системе гемостаза, что и является главной причиной смертности женщин во время беременности и родов.

Все беременные с искусственными клапанами сердца относятся к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ВОЗ III). Согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012г № 572н со ссылкой на приказ от 3 декабря 2007 г № 736 “Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности” (с изменениями и дополнениями на 27 декабря 2011г), планирование беременности и прерывание беременности по медицинским показаниям показано следующей категории женщин после протезирования искусственными или биологическими трансплантатами (при ревматических или врожденных пороках сердца):

- одного клапана сердца с признаками нарушения функции протеза;
- при многоклапанном протезировании;
- в случае ТЭО осложнений во время беременности или в анамнезе, а также при наличии тромба в полостях сердца.

Беременность и роды у женщин с протезированными клапанами сердца обычно сопряжены с высоким риском, связанным, прежде всего, с необходимостью использования антикоагулянтов. По данным литературы частота ТЭО у пациенток с клапанными механическими протезами при беременности колеблется от 7,5% до 33% [46]. Регистр беременных с ССЗ (ROPAC), в который в настоящее время включено 212 беременных с механическим протезом клапанов сердца, показал, что тромбоз протеза произошел у 10 (4,7%) пациенток, смертность составила 1,4%, геморрагические осложнения у матери регистрировались в 23,1% случаев [47].

Вопрос о выборе между биопротезами и механическими протезами клапанов сердца у женщин детородного возраста остается нерешенным. Механические клапаны прочны, характеризуются отличными гемодинамическими характеристиками, но требуют пожизненной антикоагуляции. Биопротезы, хотя и представляют гораздо меньший риск ТЭО, тем не менее, недолговечны, хотя четких данных об увеличении риска дегенерации биопротеза в связи с беременностью и родами получено не было. Вместе с тем, срок службы биопротезов по-прежнему оста-

ется небольшим, и больные должны осознать неизбежность повторной операции через несколько лет. По крайней мере, половина биопротезов, имплантируемым женщинам детородного возраста, требует замены в течение 10 лет, а через 15 лет функция биопротеза нарушается у 90% пациенток. Риск дегенерации биопротеза значительно возрастает при его положении в митральной позиции по сравнению с биопротезами аортального и трикуспидального клапанов. При повторных операциях по протезированию клапанов сердца летальность по разным данным колеблется от 3 до 9%. Наличие ФР тромбоза биопротеза — ФП, наличие тромба в полостях сердца диктует необходимость проведения антикоагулянтной терапии у этих пациенток.

Возможность тромбоза искусственного клапана сердца определяется несколькими факторами:

1. Исходной тромбогенностью протеза, зависящей от типа протеза:

- низкая тромбогенность — Carbomedics (аортальный), Medtronic Hall, St Jude Medical;
- средняя тромбогенность — Bjork-Shiley и другие двустворчатые протезы;
- высокая тромбогенность — Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards.

2. ФР тромбоза протеза клапана, которыми являются:

- митральная, трикуспидальная или легочная позиции протеза;
- предшествующие ТЭО;
- ФП;
- диаметр ЛП >50 мм;
- спонтанное контрастирование в ЛП;
- митральный стеноз;
- ФВ <35%;
- гиперкоагуляция.

Клинически тромбоз искусственного клапана сердца проявляется одышкой или приступом удушья, в ряде случаев отёком легких, инсультом, артериальными эмболиями, кардиогенным шоком и смертью.

Диагноз тромбоза клапана должен быть подтвержден при стандартной или чреспищеводной ЭхоКГ. В случае выявления при ЭхоКГ тромба менее 5 мм в диаметре и не обтурирующего клапан рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии внутривенным введением НФГ с дальнейшим возобновлением приема пероральных антикоагулянтов у пациенток, которые не находятся в критическом состоянии. В случае наличия тромба более 5 мм в диаметре рекомендуется проведение тромболитической терапии, эффективность которой составляет 70% при смертности 9-10%. Тромболитическая терапия наиболее эффективна при аортальной локализации протеза, а также, если со времени появления симптомов прошло менее 2 нед. Большинство фибринолитических препаратов не проникают через плаценту, однако

они могут вызвать эмболии (10%) и субплацентарное кровотечение. Опыт применения фибринолитиков у беременных женщин ограничен. Фибринолиз обоснован, если женщина находится в критическом состоянии, а немедленное хирургическое вмешательство невозможно. При неэффективности антикоагуляции и обструкции кровотока показано хирургическое вмешательство [48].

Нередко, определяющей неблагоприятные исходы беременности, остается проблема использования антикоагулянтов у женщин с механическими протезами клапанов, т.к. помимо вышеперечисленных факторов, решающую роль нередко играют:

- состояние физиологической гестационной гиперкоагуляции;
- эмбриотоксический эффект антагонистов витамина К, рекомендуемых в качестве препаратов первого ряда у пациентов с искусственными клапанами, т.к. варфарин проходит через плаценту и повышает риск раннего выкидыша, эмбриопатий (назальная гипоплазия, хондродисплазии, атрофия зрительного нерва, микроцефалия, отставание в умственном развитии) и преждевременных родов в 4-10% наблюдений.

Распространенность эмбриопатий до сих пор дискутируется: суммарный риск колеблется ~5% у пациенток, получавших антагонисты витамина К между 6-й и 12-й нед. беременности, тогда как в ряде сообщений дается более низкий риск фетопатий и рассматривается их связь с дозой препарата. Так, метаанализ, в который было включено 494 беременности у женщин с искусственными механическими клапанами сердца продемонстрировал, что, если пациентка принимала варфарин в дозе 5 мг и менее, то в 13,4% наблюдались осложнения со стороны плода, среди которых в 4-х случаях (0,9%) были эмбриопатии. Осложнения со стороны матери встречались относительно редко: кровотечения 3,4%, ТЭО 1,8%. В случае приема женщиной варфарина в дозе более 5 мг (33 беременности), осложнения со стороны плода прогрессивно возрастали (82%, из них 2 случая варфарин-зависимых эмбриопатий), осложнений со стороны матери не было, по-видимому из-за небольшого числа наблюдений [49, 50].

Необходимо помнить о том, что для пациенток с искусственными клапанами сердца характерны преждевременные роды и фетоплацентарная недостаточность, что может потребовать экстренного родоразрешения. При ургентной акушерской ситуации (отслойка плаценты, экстренное кесарево сечение) у женщин, получающих антикоагулянты, может развиваться катастрофическое кровотечение. Варфарин характеризуется пролонгированным эффектом, который нельзя быстро прекратить. Эффект при назначении витамина К достигается только в течение 24 ч. Немедленное замещение витамин К-зависимых фак-

Таблица 15

**Эффекты взаимодействия варфарина с лекарственными препаратами**

Усиление активности	Снижение активности
Аллопуринол	Антациды
Амиодарон	Антигистаминные препараты
Анаболические стероиды	Барбитураты
Аспирин	Галоперидол
Макролиды	Оральные контрацептивы
Ципрофлоксацины	Сукральфат
Омепразол	Холестирамин
H <sub>2</sub> -блокаторы	Циклоспорин
Симвастатин	
Стрептокиназа	
Сульфаниламиды	
5-НОК	
Фторхинолоны	
Тиреоидные гормоны	

торов свертывания крови возможно только при использовании свежезамороженной плазмы, однако у плода уровень этих факторов восстанавливается только через 7-9 дней после отмены варфарина.

У пациенток с протезированными клапанами целевое МНО не отличается от такого вне беременности и дозы варфарина обычно не меняются. В зависимости от позиции протеза клапана показаны цифры МНО — 2,0-3,5. Следует подчеркнуть, что целевые значения МНО от 2,0 до 3,0 во время беременности могут быть адекватными только у пациенток с более низким риском тромбозов, тогда как у женщин с протезами первого поколения и/или дополнительными отягощающими факторами (ТЭО в анамнезе, нарушениями сердечного ритма, наличием тромба в полости сердца и др.) стоит добиваться более высокого уровня антикоагуляции (МНО — 2,5-3,5).

Варфарин при совместном приеме с другими лекарственными препаратами может усиливать или ослаблять свое действие (табл. 15).

Главным осложнением со стороны матери при использовании варфарина являются кровотечения. ФР развития кровотечения служат:

- интенсивное воздействие антикоагулянтов;
- сопутствующие заболевания;
- применение других препаратов;
- неточное следование инструкции по применению варфарина.

Признаки кровотечения при лечении антикоагулянтами:

- кровь в стуле и моче;
- образование синяков;
- необычно обильные носовые кровотечения/кровоточивость десен;
- кровотечения из патологических образований (опухоль, язва и др.).

При назначении варфарина должны также учитываться судебно-медицинские аспекты, т.к. фирма — производитель варфарина указывает его как препарат, противопоказанный при беременности.

Альтернативой варфарину может быть НФГ, который не проникает через плаценту, но длительная гепаринотерапия во время беременности трудно осуществима и значительно увеличивает риск ТЭО для матери. Так, по данным ряда авторов, у беременных с искусственными клапанами сердца в случае применения НФГ в течение всего периода беременности в 23,8% наблюдались выкидыши и в 42,9% — выкидыши и гибель плода; при его применении с 6-й по 12-ю нед. беременности — у 3,4% эмбриопатии, у 24,8% — выкидыши и у 26,5% женщин — выкидыши и гибель плода. Со стороны матери при использовании НФГ в течение всего периода беременности у 33,3% имели место ТЭО, смертность достигала 15%. Если НФГ назначали с 6-й по 12-ю нед. беременно-

сти, то ТЭО развивались в 9,2%, смертность составила 4,2% [51, 52].

Следует подчеркнуть, что при принятии решения о применении НФГ у беременных с протезированными клапанами сердца надеяться на успех можно только при выборе адекватной (лечебной!) дозы препарата и регулярного контроля состояния системы гемостаза. Хотя терапевтическая доза НФГ подразумевает удлинение АЧТВ в 1,5 раза, для обеспечения антитромботического эффекта у беременных с протезированными клапанами сердца этого может оказаться недостаточно, поэтому у таких пациенток необходимо добиваться удлинения АЧТВ примерно в 2 раза по сравнению с контрольными значениями.

Противопоказаниями к назначению НФГ являются:

- исходная глубокая гипокоагуляция;
- язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки;
- неконтролируемая АГ;
- ИЭ;
- острое внутреннее кровотечение;
- желудочно-кишечное или почечное кровотечение давностью до 10 дней;
- геморрагический диатез;
- обширные хирургические вмешательства и травмы давностью до 10 дней;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- травма или операция на головном или спинном мозге до 2-х мес.;
- подозрение на расслаивающуюся аневризму аорты;
- острый панкреатит;

- диабетическая ретинопатия;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- варикозное расширение вен пищевода;
- острый перикардит;
- аллергические реакции в анамнезе.

При длительном применении НФГ возможно развитие таких тяжелых осложнений как:

- иммунная тромбоцитопения (на 3-15 сут. лечения гепарином);
- некроз кожи;
- алопеция;
- остеопороз (при длительном применении);
- гиперкалиемия;
- феномен отмены (“рикошетные” тромбозы).

НМГ, представляющие собой фракции или фрагменты гепарина, обладают большей активностью ингибирования фактора Ха, они меньше инактивируют тромбин, поэтому практически не влияют на время свертывания крови — протромбиновое время (ПВ), что снижает риск кровотечений. Препараты этой группы отличает более длительное действие, высокая биодоступность, меньшая частота осложнений, отсутствие потенцирования агрегации тромбоцитов. Важно отметить, что НМГ не влияют на такие показатели коагулограммы, как АЧТВ, ПВ, МНО. Для контроля терапии НМГ используется определение анти-Ха-активности и динамическое определение маркеров тромбофилии: D-димера, комплексов тромбин-антитромбин, фрагментов протромбина F1+2. Вследствие усиленного клиренса и увеличения объема распределения, НМГ во время беременности должен назначаться 2 раза/сут. с целевыми значениями анти-Ха-активности 0,8-1,2 Ед./мл через 4-6 ч после введения дозы.

Таким образом, у беременных с искусственными клапанами сердца возможно применение одного из рекомендуемых режимов антикоагулянтной терапии, выбор которого определяется индивидуально:

1. С наступлением беременности продолжить прием варфарина, если суточная доза препарата не превышает 5 мг при достижении терапевтических значений МНО. При митральной позиции протеза МНО составляет 2,5-3,5; при аортальной — 2,0-3,0. Контроль МНО целесообразно осуществлять 1 раз в 5-7 дней. За 36 ч до родов рекомендован перевод на НФГ под контролем АЧТВ, уровень которого должен быть увеличен в 1,5-2,0 раза. Введение НФГ прекращают за 4-6 ч до родов и возобновляют его введение через 4-6 ч — после родов (класс доказательности II A, уровень доказательности C).

2. В случае приема варфарина в дозе более 5 мг в сут., с наступления беременности до 12-13 нед. целесообразно назначение НМГ подкожно дважды в день в терапевтической дозировке. Первая доза рассчитывается исходя из веса беременной: далтепарин 100 МЕ/кг, эноксапарин 1мг/кг. Через 4-6 ч после

подкожного введения НМГ проводят контроль анти-Ха активности плазмы, с последующим ежедневным его контролем до достижения целевого уровня — 0,8-1,2 Ед./мл. В случае достижения целевого уровня анти-Ха активности его оценка в последующем проводится каждую неделю (класс доказательности I, уровень доказательности C). Возможно также внутривенное постоянное введение НФГ при контроле АЧТВ дважды в сут. (увеличение в 1,5-2,0).

С 12-13 нед. до 36 нед. беременности рекомендован перевод пациентки на варфарин в дозе достижения целевого уровня МНО. С 36-ой нед. беременности — перевод на НМГ дважды в сут. (при достижении целевых значений анти-Ха активности 0,8-1,2 Ед./мл, контролируется еженедельно) или НФГ при контроле АЧТВ дважды в сут. (в пределах 1,5-2,0) (класс доказательности IIa, уровень доказательности B).

НФГ отменяют за 4-6 ч до планируемых родов, НМГ отменяют за 12 ч до планируемых родов (класс доказательности I, уровень доказательности C).

В случае экстренного родоразрешения у пациентки, продолжающей прием варфарина, показано оперативное родоразрешение, для уменьшения геморрагических осложнений, как со стороны матери, так и плода. Перед экстренным родоразрешением вводится свежемороженая плазма и только после достижения МНО <2,0, возможно проведение кесарева сечения.

Введение НМГ возобновляют через 12 ч, НФГ — через 4-6 после родов, если нет риска геморрагических осложнений, одновременно начинают насыщение варфарином, при достижении целевых значений МНО — отменяют НМГ или НФГ (класс доказательности I, уровень доказательности C).

Смену антикоагулянтной терапии рекомендовано осуществлять в стационарных условиях.

Назначение варфарина после родов осуществляется на 2-3 сут. при отсутствии повышенной кровоточивости и продолжении лечения НМГ/НФГ. Отмену НМГ/НФГ осуществляют при достижении целевых значений МНО, которое определяют еженедельно.

Рутинное сочетание антикоагулянтов с приемом аспирина, обладающего неконтролируемым анти-тромбоцитарным эффектом, при снижении числа ТЭО увеличивает число геморрагических осложнений в 3 раза, что, по-видимому, делает не вполне обоснованным сочетанное использование антикоагулянтов с анти-тромбоцитарными препаратами [53].

Следует отметить, что физиологическая гиперкоагуляция, свойственная беременным, часто впервые выявляет фоновые врожденные и/или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые ранее могли быть бессимптомными. Наличие в анамнезе синдрома потери плода, тяжелых акушерских осложнений (тяжелых форм ПЭ, тяжелой плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода, пре-

ждевременной отслойки плаценты), ТЭО служат показанием к исследованию на генетические формы тромбофилии и АФС. Кроме того, следует помнить о том, что ряд пороков сердца могут существовать в рамках первичного синдрома, а некоторые состояния (в том числе ИЭ, являющийся частым показанием для протезирования клапанов сердца) могут индуцировать развитие вторичного АФС. Наличие врожденных и/или приобретенных тромбофилий может быть одной из причин, объясняющих неудачи антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца, резистентность к варфарину, “плавающие” показатели системы гемостаза и трудности с подбором адекватной дозы противотромботических препаратов. Именно у таких больных особое значение имеет подбор антикоагулянтов и контроль антитромботической терапии по маркерам тромбофилии (D-димер, тромбин-анти тромбин, F1+2).

### 8. Пропалс митрального клапана

ПМК — патологическое прогибание одной или обеих створок митрального клапана в полость ЛП во время систолы ЛЖ. В результате ПМК развивается недостаточность митрального клапана с регургитацией части крови в полость ЛП. Регургитация возникает не всегда; степень ее может быть различной.

Частота ПМК составляет 4-5% в общей популяции, среди женщин и лиц молодого возраста гораздо чаще — 17-38%.

Этиологическими факторами ПМК являются:

- Наследственные болезни: СМ, СЭД, синдром LEOPARD, эластическая псевдоксантома, несовершенный остеогенез, синдром Хольта-Орама, синдром Ларсена, синдром Нунан, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера и др.
- Болезни миокарда: миокардит, миокардиодистрофия, ИБС, кардиомиопатия (КМП).
- ВПС: ДМЖП, ДМПП, аномалия Эбштейна, тетрада Фалло, ОАП, коарктация аорты, стеноз устья аорты, стеноз устья ЛА, двустворчатый аортальный клапан.
- Системные заболевания соединительной ткани: СКВ, дерматомиозит, узелковый полиартериит.
- Ревматическая лихорадка, ИЭ, травма грудной клетки, миксома ЛП.

Развитию ПМК способствуют такие физиологические и/или патологические состояния как тахикардия, гиповолемия, снижение венозного возврата, которые ведут к уменьшению полости ЛЖ и относительно преобладанию площади хордально-створчатого аппарата над площадью клапанного кольца.

В подавляющем большинстве случаев беременность у женщин с ПМК протекает благоприятно и заканчивается нормальными родами. Вместе с тем, в ряде случаев могут развиваться осложнения, одно

из которых — гемодинамически значимая митральная регургитация, как правило, связанная с прогрессированием миксоматозной дегенерации створок клапана. Прогрессирование митральной регургитации и трансформация бессимптомного ПМК в гемодинамически и клинически значимый может происходить у беременных с глубоким пролабированием створок и значительной митральной регургитацией. Основными клиническими проявлениями осложненного течения ПМК являются легочная гипертензия и правожелудочковая СН. Вследствие растяжения ЛП возможны предсердные аритмии, способствующие образованию пристеночных тромбов — источников ТЭО. Выраженная митральная регургитация может стать причиной внезапной смерти, она также увеличивает риск развития ИЭ.

При ПМК ведение беременных зависит от выраженности гемодинамических расстройств и осложнений. При упорных жалобах показана седативная терапия, в том числе соли магния (доказательная база отсутствует), высокоселективные β-АБ.

### 9. Синдром Марфана

СМ относится к наследственным заболеваниям соединительной ткани, передается по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и встречается в популяции достаточно редко — 1:10000.

Течение беременности при СМ имеет высокий риск развития тяжелых и фатальных осложнений со стороны матери и плода. С одной стороны, физиологическое снижение ОПСС и рефлекторное повышение сердечного выброса являются благоприятными факторами при ПМК с регургитацией. С другой стороны, увеличение ОЦК при выраженной митральной регургитации, может способствовать развитию острой левожелудочковой недостаточности и угрожающих жизни аритмий. По мере увеличения сроков гестации нарастает риск развития фатальных осложнений: в III триместре беременности и в раннем послеродовом периоде увеличивается риск формирования аневризмы аорты, разрыва и/или расслоения уже существующей аневризмы аорты и возникновения ИЭ. Расслоение аневризмы аорты во время беременности связано с увеличением ОЦК, аортокавальной компрессией и гормональными изменениями. Для диагностики аневризмы аорты во время беременности не реже 1 раза/мес., перед родами и в раннем послеродовом периоде выполняют ЭхоКГ. Частота расслоения аорты у беременных составляет около 1% при её диаметре менее 40 мм и 10% — у пациенток высокого риска (диаметр аорты более 40 мм, быстрая дилатация или расслоение её восходящего отдела в анамнезе).

Пациентка с СМ до наступления беременности должна быть тщательно обследована, включая оценку

диаметра всех визуализируемых при ЭхоКГ отделов аорты, анализ клапанной функции и сократимости миокарда. Пациентка и ее партнер должны быть проинформированы о возможном риске материнских осложнений, а также о высокой возможности генетической передачи заболевания. При наличии у одного из родителей СМ риск этого заболевания у ребенка составляет 50%, а при заболевании обоих родителей — 100%. Ранее считали, что материнская смертность при СМ составляет 50%, в последнее время показано, что при диаметре аорты <4 см прогноз беременности и родов более благоприятный. При диаметре корня аорты более 40 мм решение о планировании беременности принимается индивидуально при информировании женщины об имеющихся рисках и возможных альтернативах (усыновление, суррогатное материнство и др.).

*Наблюдение* за беременными с СМ осуществляется ежемесячно (при показаниях — чаще) с проведением мониторинга развития плода (особенно на фоне приема женщиной  $\beta$ -блокаторов). У беременных с нормальными размерами аорты посещение специалистов осуществляется ежемесячно с проведением ЭхоКГ-исследования 1 раз в триместр и до родов. При диаметре аорты более 40 мм, прогрессирующей ее дилатацией, хирургическом лечении расслаивания или разрыва аорты в анамнезе, ЭхоКГ-исследование осуществляется каждые 4-6 нед.

Максимальный риск расслоения аорты отмечается в третьем триместре беременности, во время родов и в течение одного месяца после родов. В случае расслаивания аорты после 32 нед. беременности и при условии жизнеспособности плода рекомендуется проведение кесарева сечения и одновременное восстановление целостности аорты. На сроках беременности от 28 до 32 нед. выбор тактики лечения определяется состоянием плода. При развитии дистресс-синдрома у плода рекомендуется срочное кесарево сечение, при отсутствии тяжелой клинической картины расслаивания аорты — пролонгирование беременности до максимально возможного срока.

Медикаментозная терапия представлена  $\beta$ -АБ (метопролол, бисопролол), которые уменьшают сердечный выброс и, тем самым, прогрессирование дилатации аорты с риском ее расслоения, используют также соли магния.

Роды естественным путем возможны у женщин без выраженной патологии ССС и при диаметре аорты, не превышающем 4 см. Беременность и роды у таких женщин проходят, как правило, без серьезных осложнений для матери и плода. Методом выбора при обезболивании родов у рожениц с СМ следует считать эпидуральную анальгезию. Когда диаметр корня аорты >5,5 см или увеличивается за время беременности более чем на 1 см, необходимо досрочное родоразрешение, даже при отсутствии каких-

либо субъективных симптомов. Существует мнение, что у таких женщин следовало бы производить хирургическую коррекцию аневризмы аорты во время беременности даже при отсутствии каких-либо угрожающих симптомов, поскольку при расширенной аорте они могут появиться в любой момент.

## 10. Синдром Элерса-Данлоса

СЭД представляет собой группу врожденных нарушений соединительной ткани, которые различаются между собой по клиническим, генетическим и биохимическим параметрам. Для подгруппы сосудистых нарушений СЭД характерно развитие ВС из-за спонтанного разрыва артерий или вследствие травмы. Для беременных с сосудистым и классическим СЭД типами беременность может вызывать серьезные осложнения со стороны внутренних органов, включая спонтанные разрывы артерий и вен, ПМК, перфорацию кишечника, расслаивание аорты, пневмоторакс и разрыв матки. Акушерские осложнения включают спонтанный аборт, симфизеопатию, разрывы внутренних органов (ЖКТ, матки), истмико-цервикальную недостаточность, выпадение матки, преждевременное излитие околоплодных вод, разрывы мягких тканей и послеродовые кровотечения. Вследствие истмико-цервикальной недостаточности и преждевременного излития околоплодных вод возрастает риск преждевременных родов.

*Наблюдение.* Пациентки нуждаются в тщательном, начиная со 2-го триместра беременности, ультразвуковом обследовании внутренних органов с периодичностью 1 раз в 4-6 нед. Учитывая вероятность развития фатальных осложнений и высокую материнскую летальность (до 20%), со срока 32 нед. беременности рекомендуется госпитализация, у беременных с СЭД IV типа возможно применение целипролола, учитывая очень высокий риск расслоения стенки аорты и благоприятный эффект, установленный у небеременных пациенток [54]. Пациенткам с СЭД показано раннее родоразрешение (до 32 нед. беременности) или прерывание беременности.

## 11. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром

Частота острого коронарного синдрома (ОКС) оставляет 3-6 случаев на 100 тыс. беременных. Факторами риска заболевания являются АГ, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия, СД, курение и др. Материнская смертность при ОКС составляет 5-10%, детская смертность тесно связана с материнской и составляет около 9%.

Диагностические критерии ОКС у беременных соответствуют общепринятым: болевой синдром в грудной клетке, изменения на ЭКГ и наличие биохимических маркеров некроза миокарда. Необходимо иметь в виду, что наличие отрицательного зубца Т

на ЭКГ часто отмечается при беременности и не связано с ИБС, но увеличение содержания тропонина Т является маркером ОКС.

ИМ чаще возникает в третьем триместре беременности и в 40% его причиной является атеросклероз с сопутствующим тромбозом коронарных артерий (или без такового) [55]. Реже (до 27%) к развитию ИМ приводит спонтанная диссекция коронарной артерии, чаще возникающая в родах (50%) и послеродовом периоде (34%) [56]. Развитие этого осложнения обусловлено повышенным содержанием прогестерона, вызывающего биохимические и структурные изменения сосудистой стенки, в том числе снижение нормальной складчатости эластичных волокон, фрагментацию ретикулярных волокон и уменьшение содержания кислых мукополисахаридов [57]. Тромбоз коронарных артерий без проявлений атеросклероза является редкой причиной ИМ у беременных (8%). Развитие тромбоза связано с гиперкоагуляцией, характерной для беременных, реже — с другими факторами (снижением содержания тканевого активатора плазминогена), увеличением быстродействующего тканевого активатора плазминогена, а также с наследственными тромбофилиями и т.д.). Использование метилэргометрина в послеродовом периоде может вызывать спазм и ишемию миокарда.

*Наблюдение.* Пациентка с ОКС должна быть немедленно переведена в специализированный центр для проведения диагностической ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства [58]. Отмечено, что выживаемость увеличивается при использовании транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБА), которая безопасна в отношении матери и плода и показана при поражении одной коронарной артерии с сохраняющейся ишемией миокарда. Использование стентов с покрытием у беременных малоизучено, считают, что не желательно совместное использование таких стентов с антитромбоцитарной терапией. Безопасность применения аспирина у беременных соответствует классу С, возможно использование производных тиенопиридинов — клопидогрела или тиклопидина (риск категории В), в том числе — у женщин после проведения ТБА, но без последующего стентирования коронарной артерии.

При ОКС без подъема сегмента ST и стабильном клиническом состоянии рекомендуется выжидательная тактика с использованием медикаментозной терапии. В случае рецидивирующей диссекции коронарной артерии следует рассмотреть возможность преждевременных родов с оценкой жизнеспособности плода.

Результаты аортокоронарного шунтирования у беременных с ОКС неудовлетворительны и связаны с высокой смертностью.

Из медикаментозной терапии по показаниям у пациенток с ИМ возможно использование нитратов

(нитроглицерин — риск категории В, изосорбид динитрат — риск категории С) с тщательным титрованием дозировки для исключения артериальной гипотензии и снижения маточно-плацентарного кровотока.

Показаниями к прерыванию беременности или досрочному родоразрешению являются: сохраняющаяся после ТБА стенокардия; злокачественные аритмии, устойчивые к проводимой терапии; левожелудочковая СН (кардиальная астма, отёк лёгких, кардиогенный шок).

Родоразрешение осуществляется как через естественные родовые пути, так и оперативным путем. Родоразрешение через естественные родовые пути позволяет избежать потенциальных рисков, связанных с анестезией, относительно безопасно при условии стабильного состояния гемодинамики больной.

Оперативное родоразрешение осуществляется как под общей, так и под регионарной (чаще всего) анестезией с мониторингом ЭКГ и АД, пульсоксиметрией [59].

## 12. Дилатационная кардиомиопатия

ДКМП — диффузное поражение миокарда с расширением полостей сердца и резким снижением его сократительной функции, уменьшением сердечного выброса, возникновением застойной СН. ДКМП относят к гетерогенной группе приобретенных и наследственных заболеваний. Они составляют ~60% всех КМП.

Установить этиологию заболевания часто не удается. Придают значение вирусам (гриппа, Коксаки и др.), вызывающим скрыто протекающий миокардит с переходом в КМП, токсическому воздействию алкоголя, СД.

Беременность отягощает течение ДКМП и способствует возникновению осложнений. Как и при других формах КМП, протекающих со снижением сократительной функции сердца, увеличение ОЦК, характерное для беременных, является основополагающим фактором, вызывающим (или усугубляющим) клинически выраженную СН. Развитие СЗРП зависит от ФК СН матери, преждевременные роды отмечаются в 40%.

Если ДКМП была диагностирована до беременности, то женщине следует рекомендовать от нее воздержаться даже при отсутствии клинических симптомов. Пациентки с ДКМП должны быть проинформированы о высоком риске ухудшения состояния во время беременности или после родов. При наступлении беременности и отказе от её прерывания, ФВ менее 40% пациентка нуждается в наблюдении в специализированном акушерском роддоме, а при ФВ менее 20% — в прерывании беременности. Проводится лечение СН диуретиками (тиазидными или петлевыми), сердечными гликозидами (дигоксин),

кардиоселективными  $\beta$ -АБ, при необходимости антиаритмическими средствами. У пациенток с аритмиями в зависимости от срока беременности необходимо предусмотреть назначение НМГ или антагонистов витамина К.

Родоразрешение осуществляется при стабилизации основных параметров гемодинамики или по витальным показаниям со стороны матери под эпидуральной, спинально-эпидуральной анестезией или общим наркозом [60]. Регионарная анестезия позволяет избежать депрессии миокарда и увеличения преднагрузки, поддерживать нормоволемию и адекватный маточно-плацентарный кровоток, безопасна в отношении матери и плода.

### 13. Гипертрофическая кардиомиопатия

ГКМП относится к заболеваниям неизвестной этиологии, хотя ~ у 50% семей пациентов с ГКМП идентифицированы >50 мутаций в локусах генов, контролирующих структуру и функцию сократительных белков миокарда. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу.

Точных эпидемиологических данных о распространенности заболевания нет, считают, что в популяции ГКМП встречается в 0,02-0,05% случаев.

Выделяют две основные формы ГКМП — обструктивную, которая встречается у ~25% больных и необструктивную.

Клинические проявления заболевания зависят от степени диастолической дисфункции ЛЖ и проявляются одышкой, пресинкопальными и синкопальными состояниями, симптомами ишемии миокарда вследствие уменьшения перфузионного давления в коронарных артериях, аритмиями (политопной экстрасистолией, парасистолией, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардией) и блокадами сердца. При планировании беременности пациенткам с ГКМП и обструкцией выносящего тракта ЛЖ с наличием синкопальных состояний и/или сложных аритмий целесообразно решить вопрос о хирургической коррекции ГКМП.

Беременность, как правило, не усугубляет гемодинамические расстройства при этой патологии сердца. Это объясняют тем, что физиологическое снижение ОПСС компенсируется физиологическим увеличением ОЦК, а сократимость миокарда может не меняться. Однако гемодинамические и нейрогуморальные факторы гестационного периода могут провоцировать или усугублять нарушения сердечного ритма и проявления СН. Если ГКМП диагностирована до беременности или в сроки до 12 нед., а также при подозрении на ГКМП, женщина должна быть госпитализирована в кардиологическое отделение с целью уточнения диагноза, решения вопроса о пролонгировании беременности и, в случае необходимости, лечения.

При необструктивной ГКМП (неосложненной), а также при обструктивной, но с низкой степенью обструкции выносящего тракта ЛЖ) пролонгирование беременности может быть разрешено при условии постоянного наблюдения кардиологом (не реже 1 раза/мес.). Госпитализация осуществляется в сроки, рекомендованные для всех пациенток с ССЗ, при необходимости — чаще. Роды через естественные родовые пути.

При средней степени обструкции выносящего тракта ЛЖ вопрос о вынашивании беременности решается индивидуально: необходимо постоянное наблюдение кардиолога (терапевта) и акушера-гинеколога. Сроки госпитализации те же, а также в любой срок при ухудшении состояния и развитии осложнений. Роды проводят через естественные родовые пути с исключением потуг.

При тяжелой степени обструкции выносящего тракта ЛЖ (градиент давления — 50 мм рт.ст. и выше) вынашивание беременности и роды категорически противопоказаны. При отказе женщины от прерывания беременности показана госпитализация практически на весь срок беременности. Родоразрешение проводят путем операции кесарево сечение. Из-за опасности периферической вазодилатации и артериальной гипотензии с осторожностью должна быть использована эпидуральная анестезия.

Медикаментозное лечение пациенток с манифестной ГКМП осуществляется  $\beta$ -АБ или верапамилом под контролем ЧСС и АД, т.к. чрезмерное снижение АД может привести к уменьшению маточно-плацентарного кровотока и задержке внутриутробного развития плода. При неэффективности медикаментозной терапии и манифестной аритмии показано хирургическое лечение — абляция МЖП, при которой достаточно часто развивается полная поперечная блокада, требующая имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

### 14. Рестриктивная кардиомиопатия

Рестриктивная (*restrictio* — ограничение) кардиомиопатия (РКМП) — первичное или вторичное поражение сердца, при котором ведущим механизмом выступает нарушение диастолической функции желудочков и СН носит диастолический характер. Утолщение эндокарда или инфильтрация миокарда сопровождается гибелью кардиомиоцитов, компенсаторной гипертрофией и фиброзом, что приводит к нарушению функций предсердно-желудочковых клапанов; стенки желудочков становятся нерастяжимыми, повышается давление наполнения желудочков. Распространение процесса на проводящую систему сердца ведет к возникновению аритмий.

Заболевание наблюдается достаточно редко и связано, в основном, с инфильтративными поражен-

ями миокарда (амилоидоз, гемохроматоз), эндомиокардиальным фиброзом, эозинофильным эндомиокардитом Леффлера, рассматривают воздействие ионизирующей радиации, лекарственных средств (антрациклиновая интоксикация).

Беременность при данном заболевании категорически противопоказана.

### 15. Перипартальная кардиомиопатия

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) достаточно редкое — 1 на 3000-4000 беременностей, но крайне тяжелое заболевание, в большинстве случаев имеющее неблагоприятный прогноз. Факторами риска считают многоплодную беременность и рождение нескольких детей, семейный анамнез, этническую принадлежность, курение, СД, АГ, ПЭ, неадекватное и несбалансированное питание, старший или подростковый возраст матери, длительное лечение агонистами  $\beta$ -адренорецепторов.

Считают, что в развитии ПКМП могут принимать участие различные этиологические механизмы — инфекция, воспаление в том числе с аутоиммунным компонентом.

Клинически ПКМП в конце беременности или в первые месяцы после родов манифестирует с симптомами СН с систолической дисфункцией ЛЖ. ПКМП следует подозревать у всех женщин, состояние которых после родов медленно возвращается к исходному (т.е. до беременности). Часто развивается острая СН, имеются случаи угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). Диагноз ПКМП устанавливают методом исключения других причин СН.

Медикаментозная терапия СН кардиоселективными  $\beta$ -АБ, (метопролол, бисопролол) в случае их переносимости. Во время беременности иАПФ, БРА и ингибиторы ренина противопоказаны, после родов их можно использовать. Если лечение иАПФ необходимо во время кормления грудью, следует использовать беназеприл, каптоприл или эналаприл. С целью снижения после нагрузки могут применяться гидралазин и нитраты. Диуретики (фуросемид и гидрохлортиазид) используют преимущественно при наличии застоя крови в малом круге кровообращения, поскольку препараты этой группы могут вызвать уменьшение плацентарного кровотока. Антагонисты альдостерона также можно применять при данной патологии в послеродовом периоде. Данные об использовании эплеренона во время беременности отсутствуют. Результаты небольшого проспективного рандомизированного пилотного исследования подтверждают гипотезу о том, что присоединение бромкриптина к стандартной терапии СН оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса левого желудочка и клинический исход у женщин с тяжелой острой ПКМП.

Для инотропной поддержки используют допамин и левосимендан. В случае необходимости инотропной поддержки, которая возникает, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, возможно проведение интраортальной баллонной контрпульсации и искусственного ЛЖ. У значительной части больных ПКМП функция ЛЖ улучшается или нормализуется в течение первых 6 мес. после установления диагноза.

Если у женщины сохраняются симптомы СН и тяжелая дисфункция ЛЖ через 6 мес. после установления диагноза, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, а длительность комплекса QRS составляет  $>120$  мс, большинство врачей рекомендуют ресинхронизирующую терапию или имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Трансплантация сердца обоснована в тех случаях, когда использование механических вспомогательных устройств невозможно или нежелательно, а также, если состояние пациентки не улучшается через 6-12 мес. после начала механической поддержки.

После родов и стабилизации гемодинамики проводится стандартная терапия по поводу СН. Сразу после родов антикоагулянты следует применять осторожно, однако после прекращения кровотечения их применение обосновано у пациенток с очень низкой ФВЛЖ, учитывая высокий риск развития периферических тромбоэмболий, в том числе в сосуды головного мозга, и образования тромба в ЛЖ. В качестве антикоагулянтной терапии используют НМГ под контролем уровня анти-Ха или антагонисты витамина К.

Новорожденных наблюдают в течение 24-48 ч для исключения гипогликемии, брадикардии и подавления функции системы дыхания. Мониторирование массы тела ребенка в первые 4 нед. после родов имеет ключевое значение для выявления дисфункции почек.

При стабильной гемодинамике и отсутствии акушерских показаний к кесареву сечению роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути под эпидуральной анестезией. Необходимо постоянное мониторирование показателей гемодинамики. Женщинам с выраженной СН и нестабильной гемодинамикой показано неотложное родоразрешение независимо от срока гестации. В таких случаях рекомендуется кесарево сечение под комбинированной спинальной и эпидуральной анестезией.

Учитывая высокие метаболические потребности, связанные с лактацией и кормлением грудью, может обсуждаться подавление лактации.

*Прогноз и повторные беременности.* При повторных беременностях риск рецидива ПКМП составляет 30-50%. В случае нормализации ФВ повторная беременность не рекомендуется.

**Классификации антиаритмических лекарственных препаратов  
по безопасности для плода (FDA, США, 2002; модификация ЕОК, 2011)**

Категории	Определение	Антиаритмические препараты
Категория А	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода.	
Категория В	Риск не доказан. По результатам рандомизированных контролируемых исследований у беременных фетотоксичность препарата не выявлена, но в эксперименте токсическое действие описано или по результатам эксперимента фетотоксичность не наблюдалась, но исследований у беременных не проводилось. Риск фетотоксичности есть, но он незначителен.	Соталол, ацебутолол
Категория С	Риск не может быть адекватно оценен. Фетотоксичность препарата не была исследована в рандомизированных, контролируемых исследованиях или в экспериментах показано токсическое действие препарата. Потенциальный эффект препарата превышает риск фетотоксичности.	Хинидин, дизопирамид, лидокаин, прокаиамид, пропафенон, флекаинид, бисопролол, пропранолол, метопролол, ибутилид, верапамил, дилтиазем, дигоксин, аденозин
Категория D	В экспериментальных клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случаях неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам А, В, С.	Фенитоин, амиодарон, атенолол
Категория X	Опасное для плода средство: негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери.	

## 16. Тактика ведения беременных с нарушениями сердечного ритма и проводимости

Нарушение сердечного ритма — это изменение основных электрофизиологических свойств сердца (автоматизма, возбудимости, проводимости), ведущее к нарушению координированного сокращения всего сердца или его отделов и проявляющееся изменением частоты, регулярности ритма сердца и проведения возбуждения по проводящей системе сердца.

В связи с тем, что во время беременности у женщины происходит ряд физиологических гемодинамических, метаболических и гормональных изменений, она становится более уязвимой к появлению нарушений ритма сердца. В большинстве случаев аритмии развиваются у матери, однако иногда они отмечаются у плода и также могут потребовать лечения.

Основными направлениями в ведении беременных с нарушениями ритма сердца являются диагностика и лечение заболеваний ССС, органов дыхания, дисфункции щитовидной железы, а также коррекция электролитных нарушений и других патологических состояний, способствующих развитию аритмий сердца. Кроме того, для предотвращения нарушений сердечного ритма необходимо выявить и устранить факторы, которые могут провоцировать её: употребление алкоголя, кофеина, курение, психоэмоциональные перегрузки (ощущение беспокойства, тревоги, страха и т.д.). Во многих случаях выполнение вышеперечисленных мер оказывается достаточным для профилактики или купирования ряда аритмий либо для существенного снижения выраженности их клинических проявлений.

Так как практически нет абсолютно безопасных для плода антиаритмиков фармакотерапия нарушений ритма сердца у беременных должна проводиться по строгим клиническим показаниям, как правило, только при гемодинамически значимых или жизнеопасных аритмиях.

Согласно принятой в США классификации, рекомендованной Управлением по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), антиаритмические препараты, применяемые у беременных, можно разделить на 5 категорий (табл. 16).

### 16.1. Экстрасистолия

Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия — наиболее часто диагностируемое у беременных нарушение ритма сердца. У многих из них она протекает бессимптомно и определяется только при плановой регистрации ЭКГ или при длительном мониторинге ЭКГ по Холтеру.

Однако у части пациенток экстрасистолия может проявляться ощущениями перебоев в работе сердца, дискомфортом в грудной клетке, тревогой и беспокойством. Выявление патологических факторов, способствующих развитию нарушений ритма сердца, коррекция психоэмоционального статуса позволяют устранить или в значительной степени уменьшить субъективные ощущения, что часто снимает необходимость медикаментозной противоаритмической терапии.

В подавляющем большинстве случаев наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия не является противопоказанием к естественным родам и не требует медикаментозного лечения.

Таблица 17

**Рекомендации по лечению НЖТ во время беременности**  
(адаптировано из EOK Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011)

Лечение	Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Купирование	ЭИТ при НЖТ с гемодинамической нестабильностью	I	C
	Вагусные пробы, а при их неэффективности — в/в аденозин <sup>§</sup>	I	C
	В/в метопролол или пропранолол	IIa	C
	В/в верапамил	IIb	C
Профилактическая терапия	Перорально дигоксин <sup>§</sup> или метопролол*/пропранолол*	I	C
	Перорально соталол*, флекаинид <sup>†</sup>	IIa	C
	Перорально пропafenон <sup>†</sup> , новокаиnamид <sup>§</sup> при неэффективности других препаратов	IIb	C
	Перорально верапамил <sup>§</sup>	IIb	C
	Атенолол не должен использоваться для лечения наджелудочковых аритмий	III	C

**Примечание:** <sup>§</sup> — не должны применяться у больных с синдромом Wolf-Parkinson-White (WPW), \* — β-блокаторы, если возможно, не назначать в I триместре, <sup>†</sup> — необходимо комбинировать с препаратами, ухудшающими проводимость в АВ-узле при предсердных тахикардиях, <sup>§</sup> — длительный прием приводит к развитию волчаночноподобного синдрома.

**Сокращения:** в/в — внутривенно, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

Назначение антиаритмических препаратов, в первую очередь кардиоселективных β-АБ, показано в редких случаях при плохой субъективной переносимости экстрасистолии, а также у беременных с желудочковой экстрасистолией и систолической дисфункцией ЛЖ (потенциально опасная желудочковая аритмия).

### 16.2. Наджелудочковые тахикардии

Наиболее часто встречающимися формами наджелудочковых тахикардий (НЖТ) у женщин во время беременности являются: пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия (ПАВУРТ), АВ-реципрокная тахикардия при наличии дополнительных путей АВ-проведения (ПАВРТ) — синдром WPW, скрытые дополнительные пути проведения (ДПП). Реже у них регистрируются предсердные тахикардии, в основном при органическом поражении сердца. Беременность может спровоцировать развитие НЖТ или привести к учащению уже имевшихся пароксизмов.

По стандартной ЭКГ трудно дифференцировать различные виды НЖТ (тахикардия с узкими комплексами QRS — менее 0,12 сек), поэтому предлагается следующий алгоритм их купирования (табл. 17):

- НЖТ с нестабильной гемодинамикой (сердечная астма, отёк лёгких, симптомная артериальная гипотензия).

- Электроимпульсная терапия (ЭИТ): энергия первого разряда монофазного тока 100 Дж.

- Когда пароксизм аритмии протекает без осложнений, лечение начинают с вагусных приемов (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса).

- Если вагусные приемы неэффективны, переходят к в/в введению антиаритмических препаратов:

- Аденозинтрифосфат (АТФ) — 10 мг или аденозин — 6 мг в/в быстро (класс рекомендаций I, уровень доказательства C). При отсутствии эффекта можно повторно ввести через 2 мин АТФ (20 мг) или аденозин (12 мг). Введение этих препаратов нередко сопровождается кратковременными ощущениями жара, покраснения лица и головной болью. На ЭКГ могут быть зафиксированы транзиторная переходящая синусовая брадикардия, СА и АВ блокады. Нецелесообразно введение АТФ (аденозина) у беременных с синдромом WPW (возможно развитие ФП с высокой частотой желудочковых сокращений, которая может потребовать применения ЭИТ), а также у пациенток с бронхиальной астмой (могут вызвать бронхоспазм).

- По мнению экспертов ЕОК (2011г), в/в введение β-АБ (метопролол, пропранолол) менее эффективно, но безопаснее верапамила для купирования НЖТ у беременных (класс рекомендаций IIa, уровень доказательства C).

- В/в введение верапамила в дозе 5-10 мг не менее чем за 2 мин под контролем АД относится к действиям второй линии при купировании НЖТ у беременных (класс рекомендаций IIb, уровень доказательства C), т.к. описаны побочные эффекты у плода — брадикардия, гипотензия, блокады сердца и др.

АТФ (аденозин) купирует ПАВУРТ и ортодромную ПАВРТ (скрытые ДПП) в 90% случаев. Предсердные тахикардии реже купируются вагусными приемами, АТФ (аденозин), β-АБ и верапамилем.

### 16.2.1. Купирование и профилактическая антиаритмическая терапия отдельных видов НЖТ

#### 16.2.1.1. Пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия

Предполагают, что самой частой причиной пароксизмальной НЖТ у беременных является re-entry в АВ узле,

Купирование приступа ПАВУРТ:

- вагусные приемы,
- в/в АТФ (аденозин),
- в/в  $\beta$ -блокаторы.

В связи с тем, что эффективность АТФ (аденозина) высокая, необходимость в применении других антиаритмических препаратов в большинстве случаев отпадает. Возможно использование дигоксина, верапамила, пропafenона, новокаинамида. Следует помнить, что  $\beta$ -АБ нельзя вводить в сочетании с верапамилем или быстро друг за другом, потому что это может вызвать брадикардию или даже асистолию.

Тяжелые пароксизмы с нарушением гемодинамики: неотложная синхронизированная ЭИТ с мощностью первого разряда монофазного тока 100 Дж. ЭКС (чреспищеводная, трансвенозная) также высокоэффективна в купировании ПАВУРТ.

Если во время беременности возникают частые, плохо переносимые ПАВУРТ, рекомендуется назначение профилактической антиаритмической терапии. Длительный опыт безопасного применения дигоксина у беременных и высокая эффективность при ПАВУРТ позволяют рассматривать его как один из основных препаратов для профилактики пароксизмов данной аритмии (табл. 17). Возможно использование  $\beta$ -АБ (пропранолол, метопролол — класс рекомендаций I, уровень доказательства C), однако их назначение надо избегать в I триместре беременности, т.к. возможно развитие у плода брадикардии, гипогликемии, гипотонии. Вместе с тем, проспективные рандомизированные исследования указывают на невысокую частоту этих осложнений по сравнению с плацебо.

В случае наличия противопоказаний или неэффективности дигоксина и вышеперечисленных  $\beta$ -АБ целесообразно назначение соталола (класс рекомендаций IIa, уровень доказательства C).

Новокаинамид при в/в применении (скорость в/в инфузии 30-50 мг/мин) — хорошо переносимый и относительно безопасный препарат при беременности. Однако у 60-70% больных при его длительном пероральном приеме обнаруживаются антинуклеарные антитела, в 20-30% случаев возникает волчаночноподобный синдром. Поэтому в последние годы длительный пероральный прием новокаинамида не используется.

Применение амиодарона во время беременности должно быть резко ограничено. Его можно назначать только в случаях тяжело протекающих тахикардий

и, в первую очередь, для лечения угрожающих жизни желудочковых тахикардий, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам, и отсутствии возможности проведения немедикаментозных методов лечения: радиочастотной катетерной абляции (РЧА), имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и т.д.

#### 16.2.1.2. АВ-реципрокная тахикардия

ПАВРТ — второй по частоте после ПАВУРТ вид пароксизмального наджелудочкового нарушения ритма сердца, обусловленный наличием дополнительных внеузловых путей предсердно-желудочкового проведения.

Формально купирование ортодромной (с узкими комплексами QRS — менее 0,12 сек) ПАВРТ похоже на таковое при приступе ПАВУРТ: вагусные приемы, в/в введение АТФ (аденозина), в/в введение  $\beta$ -АБ или верапамила (при наличии противопоказаний к  $\beta$ -АБ). Однако, учитывая, что АТФ (аденозин) может вызвать ФП с проведением большого количества суправентрикулярных импульсов на желудочки (укорачивают рефрактерность дополнительных путей проведения), использование их для купирования ортодромной АВ тахикардии при синдроме WPW нецелесообразно. Безопасно их применение только при “скрытых” дополнительных путях проведения.

Применение антиаритмиков IA (новокаинамид), IC (пропafenон) классов менее эффективно. Введение сердечных гликозидов для купирования НЖТ при синдроме WPW противопоказано.

Для купирования ПАВРТ, протекающей с очень высокой ЧСС и гемодинамическими нарушениями, методом выбора является синхронизированная ЭИТ с мощностью первого разряда монофазного тока 100 Дж.

По данным ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with supraventricular arrhythmias (2003г), для купирования антидромной тахикардии при синдроме WPW (тахикардия с широкими комплексами QRS — 0,12 сек и более) предпочтительнее антиаритмики, способные ухудшать проведение преимущественно через дополнительные пути проведения (новокаинамид).

АТФ и аденозин при антидромной тахикардии не должны применяться: они могут вызвать ФП с высокой ЧСС.

В случае необходимости профилактической антиаритмической терапии рекомендуется использовать антиаритмические препараты, которые ухудшают проведение и/или увеличивают рефрактерность как в АВ-узле, так и в дополнительных путях проведения (пропafenон, соталол). Предполагается, что применение сердечных гликозидов противопоказано не только для купирования, но и для профилактики ПАВРТ.

### 16.3. Предсердные тахикардии

Современные рекомендации предлагают автоматическую, триггерную и реципрокную предсердные тахикардии объединить термином “очаговая предсердная тахикардия” (ОПРТ), которая развивается преимущественно на фоне органических заболеваний сердца, электролитных нарушений, интоксикаций (дигиталисной, алкогольной). Прогноз больных с ОПРТ определяется, как правило, основным заболеванием.

ЭИТ с энергией первого разряда монофазного тока 100 Дж используется у больных с рефрактерной к фармакологической кардиоверсии или осложненной ОПРТ (артериальная гипотензия, СН, тяжелый ангинозный статус).

При стабильной гемодинамике для урежения высокой ЧСС в/в вводят препараты, ухудшающие АВ-проводимость: сердечные гликозиды,  $\beta$ -АБ, АК (верапамил) (табл. 17).

Если пароксизм сохраняется, то он купируется в/в введением антиаритмиков IA (новокаинамид), IC (пропафенон) классов.

В ряде случаев для купирования ОПРТ эффективны вагусные приемы, АТФ (аденозин): в основном аритмии, развивающиеся по механизму re-entry (табл. 17).

Больные с асимптомными, редкими, непродолжительными пароксизмами ОПРТ не нуждаются в лечении. Их надо обследовать с целью определения причины нарушения ритма сердца и попытаться устранить ее. Фармакотерапия или немедикаментозное лечение необходимы только больным с симптомными приступами аритмии, а также при ее хроническом течении. Учитывая высокую эффективность и небольшое количество осложнений, в настоящее время в лечении больных с НЖТ, в т.ч. и ОПРТ, предпочтение отдается интервенционным вмешательствам (РЧА), а не антиаритмическим препаратам. Эффективность профилактической антиаритмической терапии ОПРТ составляет 50-60%. Наибольшим эффектом в предупреждении повторных приступов аритмии, по данным литературы, обладают препараты IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол) классов. Однако, учитывая возможность появления побочных эффектов, в т.ч. удлинение интервала QT, в первые 5 дней терапии соталолом, подбор этого препарата рекомендуется проводить в условиях стационара и под контролем ЭКГ. Когда возникновение ОПРТ связывают с применением сердечных гликозидов, они отменяются. При необходимости уменьшения частоты тахикардии назначают  $\beta$ -АБ или верапамил.

РЧА при НЖТ должна быть рекомендована еще до беременности. В случаях плохой переносимости приступов и рефрактерности к антиаритмической терапии процедуру РЧА можно выполнять во время беременности с использованием средств максималь-

ной защиты плода (в том числе под контролем ЭхоКГ и др.), по возможности, во II триместре беременности.

### 16.4. Фибрилляция предсердий

При беременности ФП редко встречается у женщин без органического поражения сердца и патологии щитовидной железы. Чаще она развивается при некоторых заболеваниях сердца (ВПС, ППС, КМП и др.) или других органов (тиреотоксикоз, хронические заболевания легких и др.). Высокая ЧСС во время ФП может стать причиной серьезных гемодинамических нарушений как у матери, так и у плода.

*Общие принципы лечения ФП.* Основными направлениями в лечении ФП являются:

- Установление причины ФП и воздействие на модифицируемые факторы: лечение гипертиреоза, прекращение приема алкоголя, устранение передозировки сердечных гликозидов, симпатомиметиков, нормализация электролитного баланса и др.
- Контроль ЧСС, купирование и предупреждение рецидивов аритмии.
- Профилактика ТЭО.

Короткие, асимптомные (малосимптомные) пароксизмы ФП не требуют антиаритмической терапии. Профилактическая антиаритмическая терапия может потребоваться при устойчивых, рецидивирующих, симптомных приступах аритмии.

Если принято решение о медикаментозном лечении ФП, надо выбрать ее стратегию: “ритм-контроль” — фармакологическая кардиоверсия или ЭИТ с последующей профилактической антиаритмической терапией или “частота-контроль” — только назначение препаратов, влияющих на проводимость в АВ узле, но без купирования приступов аритмии (исключение — осложненное течение ФП). В исследованиях, посвященных данной проблеме, не получено доказательств преимущества одной из стратегий: одинаковая общая смертность, частота ТЭО и др.

Однако отсутствие исследований по сравнению двух вышеуказанных тактик ведения беременных с ФП позволяет, ориентируясь на конкретную клиническую ситуацию — тяжесть течения аритмии, эффективность, переносимость и, главное, безопасность антиаритмических препаратов, индивидуально определять тактику лечения ФП.

В обоих случаях обязательным является проведение антитромботической терапии для предупреждения ТЭО.

#### 16.4.1. Рекомендации по лечению ФП во время беременности

##### Класс I

- Электрическая кардиоверсия безопасна в любом триместре беременности и должна быть выполнена

у пациенток с нестабильной гемодинамикой, развившейся вследствие аритмии (уровень доказательства С).

- Проведение антитромботической терапии показано в течение всего срока беременности всем пациенткам с ФП при высоком риске ТЭО (исключение — идиопатическая ФП). Выбор антитромботического препарата (НФГ, НМГ или варфарин) зависит от стадии беременности (уровень доказательства С).

- Применение оральных антикоагулянтов — антагонистов витамина К (варфарин) рекомендуется со второго триместра беременности и заканчивается за 1 мес. до родов (уровень доказательства В).

- Подкожное введение НМГ рекомендуется в первом триместре и в течение последнего месяца беременности. Альтернативой НМГ может быть НФГ, вводимый в дозе, достаточной для удлинения АЧТВ в 1,5 раза по сравнению с контрольным значением (уровень доказательства В).

#### **Класс IIIa**

- Для урежения частоты желудочковых сокращений рекомендуются  $\beta$ -АБ и недигидропиридиновые АК. Назначение  $\beta$ -АБ в первом триместре беременности должно быть ограничено из-за их возможного отрицательного влияния на плод (уровень доказательства С).

#### **Класс IIIb**

- Если имеются показания для урежения частоты желудочковых сокращений, а  $\beta$ -АБ и недигидропиридиновые АК противопоказаны, то можно обдумать использование дигоксина (уровень доказательства С).

Применение сердечных гликозидов и верапамила противопоказано при синдроме WPW, кроме того, верапамил не должен назначаться больным с систолической дисфункцией ЛЖ (СН и/или ФВЛЖ <40%). В неотложных ситуациях урежение ЧСС при систолической СН или ФВЛЖ <40% проводят в/в введением только сердечных гликозидов.

При отсутствии эффекта от монотерапии для урежения частоты сокращения желудочков можно назначить перорально комбинацию дигоксина с  $\beta$ -АБ или верапамилем. Нельзя сочетать  $\beta$ -АБ с верапамилом.

Выбор препарата для удержания синусового ритма зависит от ряда факторов, которые включают в себя влияние антиаритмика на плод, его эффективность, риск развития кардиальных и некардиальных побочных реакций у беременной, наличие у неё сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. Лечение антиаритмическим препаратом должно начинаться с минимально эффективной дозы, а ЭКГ регистрироваться после каждого её увеличения. Необходимо учитывать сопутствующую терапию.

Для профилактики рецидивов ФП у беременных без органической патологии сердца или с АГ без гипертрофии миокарда используют антиаритмические препараты IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол) классов.

Больным с систолической дисфункцией ЛЖ (систолическая СН или ФВЛЖ <40%) терапия антиаритмиками IA, IC классов и соталолом противопоказана в связи с ухудшением прогноза жизни. У них возможен выбор стратегии лечения “частота-контроль”.

Когда пароксизм ФП приводит к критическому ухудшению состояния беременной, показана ургентная синхронизированная ЭИТ с мощностью первого разряда монофазного тока 200 Дж. При отсутствии экстренных показаний решение о купировании ФП (электрическом или медикаментозном) должно быть принято в течение 48 ч, так как при длительном приступе (более 2-х сут.) необходимо назначение антикоагулянтов.

Фармакологическую кардиоверсию можно проводить при отсутствии СН новокаиномидом: в/в инфузия 1,0-1,5 г (до 15 мг/кг) со скоростью 30-50 мг/мин. Более быстрое введение (струйно) приводит к выраженной гипотензии. При тахиформе ФП перед купированием новокаиномидом целесообразно урежение ЧСС.

Купирующая и профилактическая терапия ТП, в общем, проводится по тем же самым принципам, что и ФП. Однако фармакотерапия при ТП менее эффективна, чем при ФП, а для восстановления синусового ритма чаще требуется проведение чреспищеводной ЭКС или ЭИТ.

При тяжелых, рефрактерных к медикаментозному лечению пароксизмах ФП и ТП, возможно применение во время беременности РЧА. Она наиболее эффективна при типичном трепетании предсердий (ТП).

### **16.5. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков**

Желудочковая тахикардия (ЖТ) — редкое нарушение ритма при беременности. Она может быть представлена как эпизодами неустойчивой (длительность до 30 сек и отсутствие симптомов нарушения гемодинамики), так и устойчивой (длительность более 30 сек или гемодинамическая нестабильность) вариантами, а по морфологии комплексов QRS — мономорфной или полиморфной формами.

Развитие ЖТ и/или фибрилляции желудочков (ФЖ) наблюдается в основном у беременных с органическими заболеваниями сердца, включая КМП, ВПС и ППС, аритмогенную дисплазию (КМП) ПЖ. Перипартальная кардиомиопатия должна быть исключена, если впервые ЖТ развилась в течение последних 6 нед. беременности или в ранние сроки после родов. Желудочковые тахиаритмии могут быть следствием как врожденного удлинения, так и укорочения интервала QT, синдрома Бругада, возможно также развитие катехоламинергической полиморфной (“двунаправленной”) ЖТ, которая является

**Рекомендации по лечению ЖТ во время беременности**  
(Адаптировано из EOK Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
При наличии клинических показаний имплантация КД рекомендуется до беременности, но также может быть выполнена во время беременности.	I	C
У больных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT прием β-АБ рекомендуется в течение всей беременности и должен продолжаться после родов.	I	C
Для профилактики пароксизмов устойчивой идиопатической ЖТ рекомендуется пероральный прием метопролола <sup>a</sup> , пропранолола <sup>a</sup> или верапамила.	I	C
Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендуется при устойчивой нестабильной и даже стабильной ЖТ.	I	C
Устойчивую гемодинамически стабильную ЖТ можно купировать в/в введением соталола <sup>b</sup> или новокаинамида.	IIa	C
Имплантацию постоянного ЭКС и ИКД при беременности, продолжительность которой должна быть более 8 нед., рекомендуется проводить под контролем ЭхоКГ.	IIa	C
В/в введение амиодарона <sup>b</sup> может быть использовано для купирования мономорфной устойчивой, гемодинамически нестабильной ЖТ, когда ЭИТ или другие антиаритмики неэффективны.	IIa	C
В случае неэффективности других антиаритмиков, для профилактики идиопатической устойчивой ЖТ рекомендуются пропафенон, флекаинид <sup>b</sup> , соталол <sup>b</sup> .	IIa	C
Катетерная абляция может быть обсуждена как способ лечения плохо переносимой и рефрактерной к фармакотерапии ЖТ.	IIb	C

**Примечание:** <sup>a</sup> – β-АБ, если возможно, не назначать в первом триместре, <sup>b</sup> – антиаритмики III класса не должны использоваться при удлинении интервала QT.

**Сокращения:** ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, КД — кардиовертер-дефибриллятор, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

довольно редкой наследственной аритмией. Вместе с тем, ЖТ могут наблюдаться у беременных при отсутствии органического поражения сердца и генетически обусловленных ионных каналопатий. Наиболее часто среди них встречается идиопатическая ЖТ из выносящего тракта ПЖ (ЖТ “БЛВ-тип” с отклонением электрической оси сердца вправо). Для предупреждения симптомных рецидивов данной тахикардии назначаются β-АБ или верапамил (табл. 18), при неэффективности фармакотерапии или тяжелом течении аритмии рекомендуется РЧА.

Купирование гемодинамически нестабильной ЖТ, а также ФЖ, практически не отличается от такового у небеременных и должно включать весь комплекс мероприятий по проведению электрической кардиоверсии, дефибрилляции и кардиопульмональной реанимации, предусмотренных соответствующими рекомендациями. ЭИТ является безопасной для плода на протяжении всей беременности (табл. 18).

Для восстановления синусового ритма у беременных с мономорфной устойчивой ЖТ, не сопровождающейся тяжелыми нарушениями гемодинамики, можно использовать в/в введение лидокаина или новокаинамида. Внутривенное введение амиодарона проводится только в тех случаях, когда другие методы лечения симптомной мономорфной ЖТ не могут быть применены или неэффективны.

Купировать полиморфную ЖТ при врожденном синдроме удлиненного интервала QT (тахикардия “torsades de pointes”) надо сернокислой магнезией,

лидокаином или ЭИТ. Профилактика пароксизмов данной ЖТ во время беременности осуществляется β-АБ, прием которых продолжается и после родов.

Проводя стратификацию риска ВСС у беременных с желудочковыми тахикардиями, необходимо разделять пациенток на 2 группы: лица с потенциально злокачественными и злокачественными желудочковыми аритмиями. К потенциально злокачественным аритмиям относятся желудочковая экстрасистолия (≥10 в ч) и эпизоды неустойчивой ЖТ при наличии дисфункции ЛЖ (систолическая СН и/или ФВЛЖ <40%). У пациенток с этими нарушениями ритма сердца еще не было эпизодов устойчивой ЖТ или ФЖ, но вероятность их развития высока. Целью лечения данной категории пациенток является снижение риска смерти — первичная профилактика. Первичная профилактика ВСС у них включает в себя назначение β-АБ, в ряде случаев (при их неэффективности или непереносимости) — амиодарона. Амиодарон может оказывать отрицательное воздействие на плод, включая гипотиреозидизм, умственное недоразвитие плода и др., поэтому его применение показано только при отсутствии альтернативного лечения.

Группу лиц со злокачественными желудочковыми аритмиями формируют беременные с выраженным структурным поражением миокарда и пароксизмами устойчивой ЖТ и/или успешно реанимированные по поводу ФЖ. Прогноз жизни у этих больных крайне неблагоприятен, а лечение должно быть направлено не только на устранение тяжелой аритмии,

но и на продление жизни, то есть на вторичную профилактику ВСС. Для профилактики ЖТ и ФЖ у них возможно использование амиодарона и соталола, а также комбинации  $\beta$ -блокаторов и амиодарона (с учетом вышеизложенного отрицательного влияния его на состояние плода). ИКД (наиболее эффективный метод вторичной профилактики ВСС) может быть проведена как до беременности, так и при необходимости в любом сроке беременности с использованием средств максимальной защиты плода. ИКД не является противопоказанием для будущей беременности.

### 17. Тактика ведения беременных с нарушением проводимости сердца

Нарушения проводимости (блокады сердца) возникают при замедлении или полном прекращении проведения электрического импульса из синусового узла по проводящей системе сердца. Выделяют следующие виды блокад:

- синоатриальную,
- внутрипредсердную,
- АВ: I, II (Мобитц I, Мобитц II) и III степени,
- блокады ветвей пучка Гиса.

Причинами возникновения синоатриальной и внутрипредсердной блокад могут быть воспалительные, склеротические, дегенеративные изменения миокарда предсердий, передозировка лекарственных препаратов ( $\beta$ -АБ, сердечные гликозиды и др.), электролитные нарушения. Эти виды блокад наблюдаются у практически здоровых лиц при ваготонии.

Синоатриальные блокады в подавляющем случае бессимптомны и не требуют специального лечения. Синоатриальные блокады с симптомной брадикардией (пресинкопе, синкопе) являются показанием для имплантации искусственного водителя ритма.

АВ блокады характеризуются нарушением проведения импульса от предсердий к желудочкам. При беременности чаще всего встречаются АВ-блокады, которые в большинстве случаев носят врожденный характер. Они, как правило, протекают бессимптомно и не осложняют течение беременности и родов. По-видимому, вероятным этиологическим фактором является первичное генетически детерминированное заболевание проводящей системы сердца (во многих случаях прослеживается семейный характер заболевания).

К другим вариантам поражения проводящей системы сердца относят проксимальную идиопатическую АВ-блокаду различной степени: болезнь

Ленегра, болезнь Лева, синдром Кери-Сейра, болезнь Фабри. Причинами развития блокад у пациенток, кроме того, являются: ВПС, ППС, КМП, операции на открытом сердце. У практически здоровых лиц может быть блокада правой ножки пучка Гиса.

Если АВ-блокады II (Мобитц II) и III степени не являются врожденными, показана профилактическая имплантация ЭКС до беременности.

У беременных с симптомами, связанными с синдромом слабости синусового узла, нарушениями АВ проводимости II-III ст. (пресинкопе и синкопальные состояния) требуется выполнение временной или постоянной эндокардиальной стимуляции сердца. Такого рода вмешательства необходимо осуществлять с максимальным использованием ЭхоКГ, как правило, не ранее 8-ой нед. беременности.

### 18. Заключение

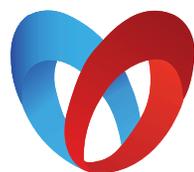
В рекомендациях представлены наиболее распространенные в репродуктивном возрасте заболевания ССС, которые могут осложнять течение беременности, оказывать неблагоприятное воздействие на состояние плода и новорожденного, с одной стороны, с другой — приводить к декомпенсации сердечной деятельности и фатальным осложнениям со стороны женщины. Знание основных параметров гемодинамики, клинических проявлений и инструментальных методов диагностики этих заболеваний помогут вовремя сориентироваться специалистам, работающим с этой популяцией пациенток, для принятия правильного решения в отношении возможности планирования беременности, тактики ведения женщин в период гестации и выбора способа родоразрешения. Несомненно, успехи современной медицины позволили значительно расширить показания к беременности, и женщины, ранее не имеющие возможность познать радость материнства, смогли нормально выносить беременность и родить здорового ребенка. Вместе с тем, нередко необдуманное и неоправданное назначение медикаментозного лечения способно вызвать эмбриотоксический и/или тератогенный эффект, внося дополнительный “печальный” вклад в судьбу женщины, страдающей серьезным ССЗ.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных были приняты на Национальном конгрессе кардиологов и Национальном конгрессе терапевтов в 2013г, в настоящее время они переработаны с учетом появившихся новых данных доказательной медицины и дополнены.

## Рекомендуемая литература

1. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. Russian guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; 4 (102) Suppl. 1: 4-40. (In Russ.) Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2013; 4 (102), приложение 1: 1-40. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4s1-4-40.
2. Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of Russia). Clinical recommendations (Protocol). Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Moscow, 2014. p. 32. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России). Клинические рекомендации (Протокол). Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Москва; 2014. 32 с.
3. Adamyan LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV, et al. Hypertensive disturbances during pregnancy, in parturition and postpartum period: Clinical recommendations (Proceedings of treatment). Moscow, 2016. p. 72. (In Russ.) Адамян Л.В., Артымуку Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протоколы лечения). М.: 2016, 72 с.
4. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32: 3147-97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218.
5. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline. Published by the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London, 2011. 295 p/vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct; 33 (19): 2451-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest*. 2012; 141: e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 122 (5): 1122-31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
9. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregn. Hypertens*. 2014; 4: 105-45. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.01.003.
10. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Oct; 55 (5): e1-e29. DOI: 10.1111/ajo.12399.
11. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014; 4: 97-104. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.
12. Nishimura RA, Bonow R, Otto CM, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 148 (1): e1-e132. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
13. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015; 46 (4): 903-75. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
14. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (8): e50-e87. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000458.
15. Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology for postgraduates. Ed. C. R. Whitfield. Moscow: Medicine, 2003. p. 795. (In Russ.) Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для постдипломного обучения; под ред. Ч. Р. Уитфилда. М.: Медицина, 2003. 795 с.
16. Magee LA, Von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: An Evidence-based Guide to Monitoring, Prevention and Management. Front Cover. *Global Library of Women's Medicine*. London, 2016. 456 p.
17. Stryuk RI, Berns SA, M.P. Filippova YaV, et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy — an analysis of the results of the register of pregnant BEREG. *Terapevticheskij arkhiv* 2018; 1 (90): 9-16. (In Russ.) Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности — анализ данных регистра беременных "БЕРЕГ". *Тер. Архив*. 2018; 1 (90): 9-16. DOI: 10.17116/terarkh2018901-9.
18. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, et al. Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertension in Pregnancy*. 2009; 3: 312-47. DOI: 10.1080/10641950802601252.
19. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014 Dec 1; 9 (12): e113715. DOI: 10.1371/journal.pone.0113715.
20. Clinical protocols in obstetrics and gynecology. Part II. Ed. by I.E. Zazerskaya. St Petersburg: Eco-vector, 2016. p. 344. (In Russ.) Клинические протоколы ведения пациентов по специальности "Акушерство и гинекология". Ч. 2 / под ред. И. Е. Зазерской. СПб.: Эко-вектор, 2016. 344 с.
21. Thangaratnam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinurias predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC medicine*. 2009; 7: 10. DOI: 10.1186/1741-7015-7-10.
22. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
23. GAIN. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network; 2012 March.
24. Artyumuk IV, Belokrinickaya TE, Bratishchev IV, et al. Organization of medical evacuation of pregnant women, parturient women and puerperas in urgent conditions: clinical recommendations (Proceedings of treatment). *Medical Alphabet* 2016; 2 (15): 50-3. (In Russ.) Артымуку И.В., Белокриницкая Т.Е., Братищев И.В. и др. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях: клинические рекомендации (Протокол лечения). *Медицинский алфавит* 2016; 2 (15): 50-3.
25. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013; CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
26. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160: 695. DOI: 10.7326/M13-2844.
27. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 613-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
28. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub4.
29. Radzinskii VE. Pregravidar preparation: clinical protocol. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens; 2016. p. 80. (In Russ.) Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. 80 с.
30. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZE, et al. Clinical guidelines of Russian association of endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. *Problemy Endocrinologii* 2016; 62 (4): 60-84. (In Russ.) Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. *Проблемы эндокринологии* 2016; 62 (4): 60-84.
31. Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, et al. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(5):1191-5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f60da7.
32. Wilkins-Haug L, Thomas A, Celi A. Recognition by Women's Health Care Providers of Long-Term Cardiovascular Disease Risk After Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 125 (6): 1287-92. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000856.
33. McDonald, SD, Malinowski A, Zhou P, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008; 156: 918-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042.
34. Hardy R, Kuh D, Langenberg C, et al. Birthweight, childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort. *Lancet*. 2003; 362: 1178-83.
35. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99: 13-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14384.x
36. Tenhola S, Rahiala E, Halonen P, et al. Maternal Preeclampsia Predicts Elevated Blood Pressure in 12-Year-Old Children: Evaluation by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Pediatr. Res*. 2006; 59 (2): 320-4. DOI: 10.1203/01.pdr.0000196734.54473.e3.
37. Magnus MC, Haberg SE, Magnus P, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008; 156: 918-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042.
38. Hardy R, Kuh D, Langenberg C, et al. Birthweight, childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort. *Lancet*. 2003; 362: 1178-83.
39. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99: 13-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14384.x
40. Tenhola S, Rahiala E, Halonen P, et al. Maternal Preeclampsia Predicts Elevated Blood Pressure in 12-Year-Old Children: Evaluation by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Pediatr. Res*. 2006; 59 (2): 320-4. DOI: 10.1203/01.pdr.0000196734.54473.e3.
41. Magnus MC, Haberg SE, Magnus P, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008; 156: 918-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042.
42. Hardy R, Kuh D, Langenberg C, et al. Birthweight, childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort. *Lancet*. 2003; 362: 1178-83.
43. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99: 13-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14384.x
44. Tenhola S, Rahiala E, Halonen P, et al. Maternal Preeclampsia Predicts Elevated Blood Pressure in 12-Year-Old Children: Evaluation by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Pediatr. Res*. 2006; 59 (2): 320-4. DOI: 10.1203/01.pdr.0000196734.54473.e3.
45. Magnus MC, Haberg SE, Magnus P, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008; 156: 918-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042.
46. Makolkina VI. Valvular heart diseases. Moscow, 2008. P. 192. (In Russ.) Маколкина В.И. Приобретенные пороки сердца. Москва, 2008. 192 с. ISBN:978-5-9704-0792-9.
47. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2124-32.
48. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18 (9): 1119-28. DOI: 10.1002/ejhf.594.

41. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 256-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn597.
42. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-7.
43. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006; 32: 75-81. DOI: 10.1783/147118906776276486.
44. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016; 25: 431-7. DOI: 10.1183/16000617.0079-2016.
45. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg*. 2009; 108: 777-85. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819367aa.
46. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 253-61. DOI: 10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75.
47. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 21: 271-6. DOI: 10.1007/s11239-006-5709-z.
48. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 71-80. DOI: 10.1001/jama.300.1.71.
49. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2124-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq200.
50. Chan WC, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical valves: a systemic review of the literature. *Arch Int Med*. 2000; 160: 191-6.
51. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18 (6): 797-806. DOI: 10.1093/icvts/ivu009.
52. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation*. 2015; 132 (2): 132-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242.
53. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 403-10. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.087.
54. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010; 376: 1476-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60960-9.
55. Roth A, Elkayam U. Acute Myocardial Infarction Associated With Pregnancy. *J. of Amer. Coll. of Card.* 2008; 52 (3): 171-80. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.049.
56. Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2005; 101 (3): 363-9.
57. Lin YH, Seow KM, Hwang JL, Chen HH. Myocardial infarction and mortality caused by methylergonovine. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84 (10): 1022.
58. Arimura T, Mitsutake R, Miura S, et al. Acute myocardial infarction associated with pregnancy successfully treated with percutaneous coronary intervention. *InternMed*. 2009; 48 (16): 1383-6.
59. Frassanito L, Vagnoni S, Zanfini BA, et al. General anesthesia for caesarean delivery in a pregnant woman affected by acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Aug; 16 (8): 1123-6.
60. Kulshrestha A, Arora S, Mathur M, Bajwa SS. Combined spinal-epidural anesthesia for cesarean section in a patient with dilated cardiomyopathy *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Apr-Jun; 28 (2): 273-4. DOI: 10.4103/0970-9185.94929.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2  
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

**19–21 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА**

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ  
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

