

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска

Потребление полифенольных соединений и риском развития дислипидемий в Сибирской городской популяции

Оценка неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса при помощи количественной перфузионной сонографии с контрастным усилением

Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла

Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерий

Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца

Динамика антиаритмической терапии после катетерной абляции фибрилляции предсердий: регистр ESC-EHRA

В ФОКУСЕ:

Дислипидемии. Атеросклероз

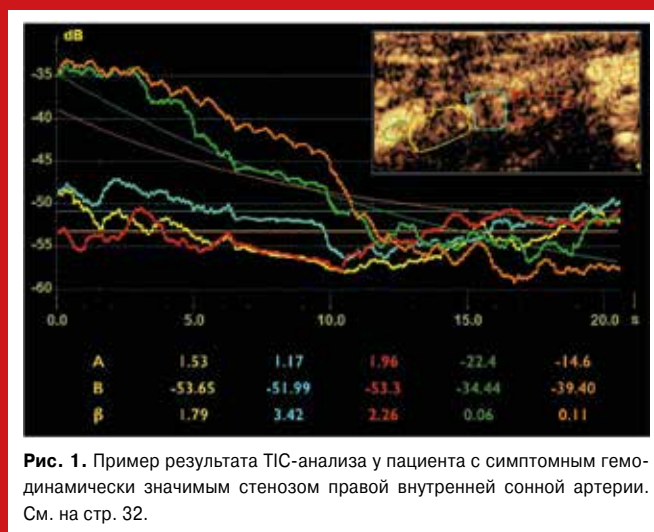
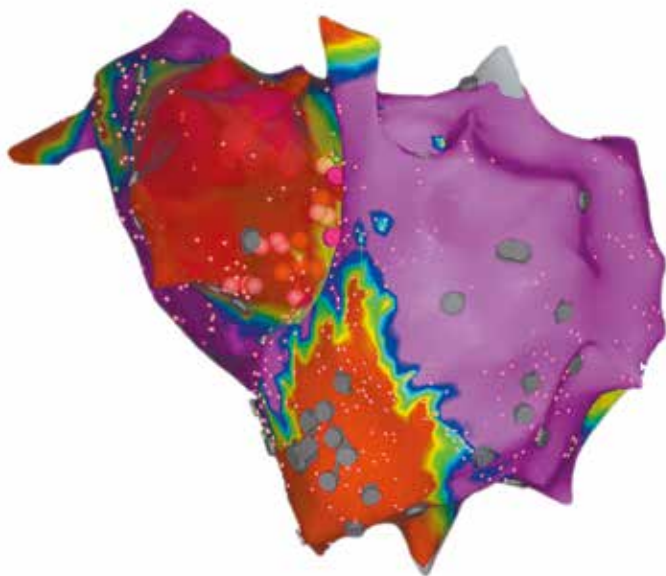


Рис. 1. Пример результата TIC-анализа у пациента с симптомным гемодинамически значимым стенозом правой внутренней сонной артерии. См. на стр. 32.



III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

**АРИТМОЛОГИЯ БЕЗ ГРАНИЦ:
от научной лаборатории к клиническим рекомендациям**
20–24 октября 2020 года



Информация о форуме и онлайн регистрация участников:
scardio.ru
almazovcentre.ru

**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ
III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА!**





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, EBSCO, DOAJ

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2018) 3,054
импакт-фактор (2018) 1,082**

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

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.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**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 25 (5) 2020

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галевич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Ревивили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Архипов М. В. (Екатеринбург)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силицея-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбики (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панос Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

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

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

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, EBSCO,
DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 3,054
Impact-factor (2018) 1,082

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.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**

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 25 (5) 2020

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yuri N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yuri A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St-Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Eugeny N. Mikhaylov (St-Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St-Petersburg) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St-Petersburg)

Rafael G. Oganov (Moscow) Professor, Academician RAS

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O. (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Arhipov M. V. (Ekaterinburg)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panos Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7

Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8

Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Батлук Т. И., Денисова Д. В., Березовикова И. П.,
Щербакова Л. В., Малютин С. К., Рагино Ю. И.
Ассоциации потребления полифенольных соединений
с риском развития дислипидемий в Сибирской городской
популяции

9

Batluk T. I., Denisova D. V., Berezovikova I. P.,
Shcherbakova L. V., Malyutina S. K., Ragino Yu. I.
Associations of polyphenols intake and the risk of dyslipidemia
in the Siberian urban population

Бубнова М. Г., Аронов Д. М.
Физическая реабилитация после острого инфаркта
миокарда: значение массы тела

15

Bubnova M. G., Aronov D. M.
Physical rehabilitation after acute myocardial infarction: focus
on body weight

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

METHODS OF STUDY

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.
Артериальная жесткость как фактор структурно-
функционального ремоделирования сердца при ожирении

24

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.
Arterial stiffness as a factor of structural and functional
cardiac remodeling in obesity

Ермакова О. А., Умнов И. Н., Бобров А. Л., Китачев К. В.,
Чирский В. С., Пламинский Д. Ю.
Оценка неоваскуляризации атеросклеротических
бляшек каротидного синуса при помощи количественной
перфузионной сонографии с контрастным усилением

30

Ermakova O. A., Umnov I. N., Bobrov A. L., Kitaichev K. V.,
Chirsky V. S., Plaminsky D. Yu.
Assessment of neovascularization in atherosclerotic
carotid sinus plaques using quantitative contrast-enhanced
ultrasound perfusion imaging

Воробьева Д. А., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Рябов В. В.
Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов
у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости
от выраженности коронарной обструкции

37

Vorobyova D. A., Rebrova T. Yu., Afanasyev S. A., Ryabov V. V.
Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes
in patients with myocardial infarction depending on the
severity of coronary obstruction

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н.,
Котровский В. А., Марин Т. В.
Оценка влияния применения лекарственного препарата
тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом
на целевые показатели федерального проекта "Борьба
с сердечно-сосудистыми заболеваниями"

44

Zhuravleva M. V., Zyryanov S. K., Paleev F. N.,
Kotrovsky V. A., Marin T. V.
Effects of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome
on the targets of the national cardiovascular program

Дроботья Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженко А. А.,
Калтыкова В. В.
Оценка возможности использования генетического
тестирования для повышения эффективности
антигипертензивной терапии

56

Drobotya N. V., Arutyunyan L. V., Pirozhenko A. A.,
Kaltykova V. V.
Prospects of using genetic testing to increase
the effectiveness of antihypertensive therapy

Шпагина Л. А., Котова О. С., Шпагин И. С., Локтин Е. М.,
Рукавицына А. А., Флягин Т. С., Смарж Т. М., Камнева Н. В.,
Герасименко Д. А., Аникина Е. В., Пономарева А. В.
Геморрагические осложнения терапии антикоагулянтами
больных хронической сердечной недостаточностью
в сочетании с хронической обструктивной болезнью
легких и фибрилляцией предсердий. Опыт применения
идаруцизумаба

63

Shpagina L. A., Kotova O. S., Shpagin I. S., Loktin E. M.,
Rukavitsyna A. A., Flyagin T. S., Smarzh T. M., Kamneva N. V.,
Gerasimenko D. A., Anikina E. V., Ponomareva A. V.
Anticoagulant-related bleeding in patients with heart failure
in combination with chronic obstructive pulmonary disease
and atrial fibrillation. Experience with Idarucizumab

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешниязов Н. Б.
На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой
фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF

71

Kobalava Zh. D., Medovchshikov V. V., Yeshniyazov N. B.
Towards quadruple therapy for heart failure with reduced
ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE

Коробченко Л. Е., Байрамова С. А., Харац В. Е., Качалкова О. Н., Дмитриев А. Ю., Баталов Р. Е., Моргунов Д. П., Силин И. А., Александровский А. А., Крыжановский Д. В., Романов А. Б., Покушалов Е. А., Лебедев Д. С., Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Заманов Д. А., Четвериков С. Ю., Яшин С. М., Попов С. В., Иваницкий Э. А., Горьков А. И., Мамчур С. Е., Базаев В. А., Михайлов Е. Н.
Динамика антиаритмической терапии после катетерной аблации фибрилляции предсердий: данные российской клинической практики в регистре ESC-EHRA

81 Korobchenko L. E., Bayramova S. A., Kharats V. E., Kachalkova O. N., Dmitriev A. Yu., Batalov R. E., Morgunov D. P., Silin I. A., Aleksandrovskiy A. A., Kryzhanovskiy D. V., Romanov A. B., Pokushalov E. A., Lebedev D. S., Kuznetsov V. A., Kolunin G. V., Zamanov D. A., Chetverikov S. Yu., Yashin S. M., Popov S. V., Ivanitsky E. A., Gorkov A. I., Mamchur S. E., Bazaev V. A., Mikhaylov E. N.
Antiarrhythmic drug therapy after atrial fibrillation ablation: data of the ESC-EHRA registry

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Вечорко В. И., Гордеев И. Г., Губарева Е. В., Рындяева Е. В., Аверков О. В.
Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца

89 Vechorko V. I., Gordeev I. G., Gubareva E. V., Ryndyaeva E. V., Averkov O. V.
COVID-19 infection after recent heart transplantation: a case report

Сухорукова О. А., Парно А. А., Майер В. В., Али-Риза А. Э., Семичев Е. В.
Дифференциальная диагностика и морфо-функциональная характеристика миксомы предсердия

95 Sukhorukova O. A., Parno A. A., Mayer V. V., Ali-Riza A. E., Semichev E. V.
Differential diagnosis and morphological and functional characteristics of atrial myxoma

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю.
Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла

99 Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgelydyan K. I., Rublev V. Yu.
Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease

Хелимский Д. А., Бадоян А. Г., Эралиев Т. К., Крестьянинов О. В.
Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерий

106 Khelimsky D. A., Badoyan A. G., Eraliev T. K., Krestyaninov O. V.
Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in coronary artery bifurcation

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Терещенко С. Н., Шестакова М. В., Агеев Ф. Т., Галстян Г. Р., Галывич А. С., Глезер М. Г., Жиров И. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Маткеплишвили С. Т.
Целесообразность назначения дапаглитфлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов

114 Tereshchenko S. N., Shestakova M. V., Ageev F. T., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Glezer M. G., Zhiron I. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Matskeplishvili S. T.
Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий
2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска

121 The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Данный выпуск Российского кардиологического журнала посвящен проблемам, связанным с нарушениями липидного обмена. Мы рады представить вашему вниманию переводную версию Рекомендаций ESC/EAS 2019 по лечению дислипидемий, в которых основной акцент сделан на подходах к модификации уровня липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Мы вновь возвращаемся к вопросам выбора “старых” и относительно “новых” гиполипидемических препаратов, уделяя особое внимание стратификации сердечно-сосудистого риска, уверенно определяем новые безопасные целевые уровни липидов крови. Безусловно, рассматривать вопросы дислипидемии невозможно вне взаимосвязи с проблемами ожирения, артериальной гипертензии, нестабильности сосудистой стенки и изменения локальной гемодинамики. Ряд статей выпуска предоставляет возможность читателю взглянуть на проблему дислипидемии с этих значимых позиций. Кроме того, немаловажный вопрос ассоциации атеросклероза с особенностями питания поднимает передовая статья номера.

Сегодня, несмотря на всю сложность эпидемиологической обстановки, мы имеем весомые достижения в оптимизации стратегии медикаментозного лечения. В частности, это касается не только коррекции дислипидемии, но и ведения пациентов с сердечной недостаточностью. С момента публикации прорывного



исследования DAPA-HF мы имеем новое показание для назначения ингибиторов SGLT-2, зарегистрированное FDA. Пандемия COVID-19 ставит перед кардиологией новые вызовы. Мы хорошо понимаем, что эффективная статинотерапия, назначение блокаторов РААС и оптимальная антикоагуляция являются ключевыми звеньями нашей общей стратегии, направленной на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с COVID-19. Чрезвычайно интересным представляется отечественный опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне недавней трансплантации сердца. Также в номере представлены данные о тактике медикаментозного и немедикаментозного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий.

Постарайтесь сохранить здоровье свое и своих близких!

С уважением д.м.н., профессор
Архипов Михаил Викторович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Испанские авторы по-новому посмотрели на данные о положительном влиянии потребления кофе. Ortolá, et al. (2020) изучили данные общего статуса здоровья у 718 лиц старше 60 лет, потребляющих кофе. Включение продолжалось с 2008 по 2017гг, наблюдение длилось не менее 3 лет. Выяснилось, что снижение потребления или отказ от кофе происходят ввиду общего состояния здоровья и появления заболеваний. Таким образом, позитивное влияние кофе, демонстрируемое в обсервационных исследованиях, может быть не результатом его потребления, а общим состоянием здоровья продолжающих его потреблять.

(По данным: *J Nutr*, 2020)

Авторы из Соединённого Королевства обратились к вопросу половой специфики данных стресс-эхокардиографии, учитывая, что у женщин чаще за ишемию миокарда отвечает не стеноз, а микрососудистое поражение. Ahmadvazir, et al. (2020) провели исследование у 573 пациентов (314 женщин), которым выполнялась стресс-ЭхоКГ по поводу впервые возникшей боли в груди. Наблюдение за ними длилось в среднем 2617 дней. Несмотря на меньшую претестовую клиническую вероятность коронарной болезни сердца у женщин, чем у мужчин, наличие ишемии было одинаковым. Степень выраженности каротидного атеросклероза оказалась связанной с поражением в коронарном русле (наличием бляшки) у женщин, но не у мужчин. Так, отсутствие каротидной бляшки исключало коронарное поражение у 93% женщин и 57% мужчин. То же относится к предиктивной роли исходов.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Авторы из Оксфорда, Peterzan, et al. (2020) изучали причины снижения систолической функции при стенозе устья аорты, которое случается не у всех пациентов. Было включено 102 пациента с тяжёлым стенозом устья аорты и фракцией выброса левого желудочка больше и меньше 55%, прошедших кардиохирургическое вмешательство, где были взяты данные биопсии миокарда. Также применялась магнитно-резонансная спектроскопия с фосфором-31. Показано, что снижение энергетической функции и нарушение синтеза АТФ происходит ещё до выраженного снижения сократимости, само по себе снижение уровня креатинкиназы не есть маркер перехода в систолическую дисфункцию. Тем не менее, при прогрессировании стеноза энергетические требования повышаются, креатинкиназа может быть потенциальной терапевтической мишенью.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Китайские авторы приводят данные о взаимосвязи течения COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Zhang, et al. (2020) провели одноцентровой ретроспективный анализ ранних клинических

характеристик пациентов с данным инфекционным заболеванием. Включен 541 пациент, у 144 был анамнез сердечно-сосудистой патологии. Летальность в этой группе была выше (22%), чем в общем в выборке (10%). У этих пациентов чаще развивались нарушения со стороны лёгких, чаще повышался креатинин крови и лактатдегидрогеназа, были снижены лимфоциты, гемоглобин, альбумин. У них чаще имела продукция мокроты. Многофакторный анализ показал, что наличие сердечно-сосудистой патологии в 2,7 раза повышало вероятность критического состояния при COVID-19, и пациенты с ишемической болезнью сердца в общем в три раза реже выздоравливали.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Очередное исследование указывает на то, что неблагоприятного влияния терапии антагонистами РААС (антагонистами рецепторов ангиотензина и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) на исходы больных COVID-19 нет. Тем не менее, авторы Mehra, et al. (2020) подтверждают, что наличие сердечно-сосудистой патологии имело негативное влияние на исходы заболевания. Они проанализировали данные 9 тыс. пациентов, из которых умерло 515. Связаны с госпитальной летальностью были возраст старше 65 лет, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, аритмии, обструктивная болезнь лёгких, курение.

(По данным: *NEJM*, 2020)

Millar, et al. (2020) обратились к дифференциальной диагностике сердца спортсмена и дилатационной кардиомиопатии у атлетов в случае фракции выброса левого желудочка менее 55% — так называемая серая зона. Отличием таких лиц от контроля были только изменения геометрии левого желудочка. Ни у кого из спортсменов “серой зоны” не был повышен уровень NT-proBNP, не было аритмий и патологических признаков на гадолиний-усиленной компьютерной томографии. Авторы заключают, что среди рутинных методов обследования лучшей различающей способностью обладает стресс-ЭхоКГ.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Приводятся данные исследования верицигуата (vericiguat), перорального растворимого стимулятора гуанилатциклазы у пациентов с сердечной недостаточностью. Armstrong, et al. (2020) в двойном слепом рандомизированном исследовании включили 9 тыс. пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже 45%. В дополнение к стандартной терапии они получали верицигуат или плацебо. Показано достоверное положительное влияние в группе лечения по сердечно-сосудистой смерти и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. Наблюдение длилось 11 месяцев (медиана).

(По данным: *NEJM*, 2020)

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3773

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Ассоциации потребления полифенольных соединений с риском развития дислипидемий в Сибирской городской популяции

Батлук Т. И., Денисова Д. В., Березовикова И. П., Щербакова Л. В., Малютина С. К., Рагино Ю. И.

Цель. Выявление ассоциаций потребления полифенольных соединений (ПФС) в целом, а также их отдельных классов с риском развития дислипидемии в популяции жителей г. Новосибирска возрастной группы 45-69 лет.

Материал и методы. В рамках международного проекта HAPIEE "Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование" обследована популяционная выборка (9360 человек, из них 4266 мужчин и 5094 женщин) 45-69 лет в 2003-2005 гг. Средний возраст составил 57,6 года. Для анализа питания использовался полуконтрольный частотный опросник — Food Frequency Questionnaire (FFQ), 141 наименование продуктов. Содержание ПФС и их классов оценивалось с использованием Европейской базы Phenol-Explorer 3.6. Учитывались привычки питания населения, типично употребляемые продукты. Определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) проведено энзиматическим методом. Гиперхолестеринемия (ГХС) диагностировалась при показателях ОХС $>5,0$ ммоль/л (190 мг/дл). Уровни ХС-ЛВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин рассматривались как гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности (гипоХС-ЛВП). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) вычислена по формуле Friedewald WT (1972): $\text{ОХС} - (\text{ТГ}/5 + \text{ХС-ЛВП})$ (мг/дл). Гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (гиперХС-ЛНП) диагностировали при уровне ХС-ЛНП $<3,0$ ммоль/л.

Результаты. Шанс развития ГХС в квартиле в самом высоком потреблением класса "другие ПФС" был меньше на 20% (отношение шансов (ОШ) 1,2 доверительный интервал (ДИ) 1,01-1,4, $p=0,033$), фенольных кислот — на 20% (ОШ 1,2 (ДИ 1,01-1,42), $p=0,04$) и стильбенов — на 37% (ОШ 1,37 (ДИ 1,15-1,64), $p=0,001$), чем в квартиле низкого потребления ПФС. Риск развития гипоХС-ЛВП был меньше в квартиле высокого потребления ПФС в целом на 18% (ОШ 1,18 (ДИ 1,002-1,4), $p=0,051$), фенольных кислот — на 32% (ОШ 1,32 (ДИ 1,11-1,57), $p=0,001$) и группы "другие ПФС" на 20% — (ОШ 1,2 (ДИ 1,01-1,41), $p=0,04$). Снижался шанс гиперХС-ЛНП в высоком квартиле потребления класса "другие ПФС" на 16% и лигнанов на 33% (ОШ 1,16 (ДИ 1,002-1,355), $p=0,049$) и (ОШ 1,33 (ДИ 1,14-1,56), $p<0,001$) по сравнению с низким потреблением.

Заключение. Таким образом, потребление ПФС как в целом, так и отдельно (фенольных кислот, стильбенов, класса "другие ПФС") снижает риск развития дислипидемий в Сибирской популяции.

Ключевые слова: полифенольные соединения, липиды крови, популяция, дислипидемия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта Президента РФ для ведущих научных школ № НШ-2595.2020.7.

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия.

Батлук Т. И.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Денисова Д. В. — д.м.н., в.н.с., лаборатория профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, Березовикова И. П. — д.б.н., профессор, в.н.с., научно-инновационный отдел, ORCID: 0000-0001-5897-7699, Щербакова Л. В. — с.н.с., лаборатория клинических и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

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

АГ — артериальная гипертензия, гиперХС-ЛНП — гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности, гипоХС-ЛВП — гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ПФС — полифенольные соединения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Рукопись получена 01.03.2020

Рецензия получена 02.04.2020

Принята к публикации 09.04.2020



Для цитирования: Батлук Т. И., Денисова Д. В., Березовикова И. П., Щербакова Л. В., Малютина С. К., Рагино Ю. И. Ассоциации потребления полифенольных соединений с риском развития дислипидемий в Сибирской городской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3773. doi:10.15829/1560-4071-2020-3773

Associations of polyphenols intake and the risk of dyslipidemia in the Siberian urban population

Batluk T. I., Denisova D. V., Berezovikova I. P., Shcherbakova L. V., Malyutina S. K., Ragino Yu. I.

Aim. To identify associations of polyphenols (PP) consumption in general, as well as their classes with the risk of dyslipidemia in the Novosibirsk population aged 45-69 years.

Material and methods. In 2003-2005, as a part of the international project HAPIEE "Determinants of cardiovascular diseases in Eastern Europe: a multicenter cohort study", a population sample ($n=9360$) aged 45-69 years (mean age — 57,6 years) was examined in Novosibirsk. There were 4266 men and 5094 women. For the analysis of nutrition, a Food Frequency Questionnaire (FFQ) was used (141 product names). The content of PP and their classes was evaluated using the European database Phenol-Explorer 3.6. The food habits of the population were taken into

account. The determination of total (TC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were carried out by enzymatic method. Hypercholesterolemia was established at TC $>5,0$ mmol/L (190 mg/dL). HDL-C $<1,0$ mmol/L in men and $<1,2$ mmol/L in women were considered as HDL-hypocholesterolemia. The concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated with the Friedewald formula (1972): $\text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$. LDL-hypercholesterolemia was established at LDL-C $<3,0$ mmol/L.

Results. In comparison with the low PP consumption quartile, the odds for hypercholesterolemia in the highest consumption quartile for Other PP was 20% lower (OR 1,2, confidence interval (CI) 1,01-0,14), $p=0,033$), for phenolic acids — 20%

lower (OR 1,2 (CI 1,01-1,42), $p=0,04$) and for stilbenes — 37% lower (OR 1,37 (CI 1,15-1,64), $p=0,001$). The risk of HDL-hypocholesterolemia was lower in the quartile of high general PP consumption by 18% (OR 1,18 (CI 1,002-1,4), $p=0,051$), of phenolic acids by 32% (OR 1,32 (CI 1,11-1,57), $p=0,001$) and of other PP by 20% (OR 1,2 (CI 1,01-1,41), $p=0,04$). In comparison with the low PP consumption quartile, the odds for LDL-hypercholesterolemia in the high consumption quartile for Other PP decreased by 16% (OR 1,16 (CI 1,002-1,355), $p=0,049$), for lignans — by 33% (OR 1,33 (CI 1,14-1,56), $p<0,001$).

Conclusion. General intake of PP and their particular classes (phenolic acids, stilbenes, and Other PP) reduces the dyslipidemia risk in Siberian population.

Key words: polyphenols, blood lipids, population, dyslipidemia.

Relationships and Activities. The study was carried out as part of State Assignment № AAAA-A17-117112850280-2 and was supported by RF President grant for leading scientific schools (№ NS-2595.2020.7).

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Batluk T.I.* ORCID: 0000-0002-0210-2321, Denisova D.V. ORCID: 0000-0002-2470-2133, Berezovikova I.P. ORCID: 0000-0001-5897-7699, Shcherbakova L.V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Malyutina S.K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

Received: 01.03.2020 **Revision Received:** 02.04.2020 **Accepted:** 09.04.2020

For citation: Batluk T.I., Denisova D.V., Berezovikova I.P., Shcherbakova L.V., Malyutina S.K., Ragino Yu. I. Associations of polyphenols intake and the risk of dyslipidemia in the Siberian urban population. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3773. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3773

Заболевания сердечно-сосудистой системы сохраняют лидирующую позицию в мировой структуре смертности населения [1]. Основными причинами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются немодифицируемые (возраст, пол, семейный анамнез) и модифицируемые (курение, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание) факторы риска. Результаты различных многоцентровых исследований показывают высокую распространенность ССЗ и их факторов риска [2, 3]. Например, результаты наблюдательного исследования ЭССЭ-РФ показали распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) в России в среднем 57,6% (возрастная группа 25-64), с повышением до 74,5% в возрастной группе 55-64 лет [4].

Исследователи разных стран уделяют большое внимание изучению влияния питания на различные факторы риска ССЗ, в том числе на изменение концентрации липидов плазмы крови. В последние годы усилился интерес к оценке влияния потребления полифенольных соединений (ПФС) и продуктов, богатых ими, на факторы риска. В крупных популяционных исследованиях было продемонстрировано, что высокое содержание ПФС в рационе питания способствует снижению уровней липидов крови (NHANES, HAPIEE, Moli-sani, PREDIMED) [5-8]. Также потребление отдельных продуктов, богатых ПФС, оказывало влияние на липидный профиль. Например, потребление какао и какао-содержащих продуктов (шоколада), оливок и оливкового масла повышает уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), а зеленого чая — снижает уровни общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) [9-11].

Таким образом, большинство исследователей демонстрируют положительный эффект потребления ПФС на показатели липидов плазмы крови. Вклад отдельных классов ПФС и их продуктовые источники в регионах разнятся, зависят от географии и пищевых

привычек населения, что также необходимо учитывать. Однако в России крупных исследований по потреблению ПФС до сих пор не существует.

Цель настоящего исследования — выявление ассоциации потребления ПФС в целом и отдельных классов с риском развития дислипидемий в популяции жителей г. Новосибирска возрастной группы 45-69 лет.

Материал и методы

Настоящее эпидемиологическое исследование проведено в 2003-2005 гг на популяционной выборке 45-69 лет, в рамках международного проекта HAPIEE “Детерминанты ССЗ в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование”. Было обследовано 9360 человек, из них 4266 мужчин и 5094 женщин, средний возраст — 57,6 лет. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Определение уровней ОХС и ХС-ЛВП проведено энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов “Bioscop” (Германия) на автоанализаторе “Labsystem” (Финляндия). ГХС диагностировалась при показателях ОХС $>5,0$ ммоль/л (190 мг/дл). Уровни ХС-ЛВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин рассматривались как гипоcholesterинемия липопротеинов высокой плотности (гипоХС-ЛВП). Концентрация ХС-ЛНП вычислена по формуле Friedewald W.T. (1972): $\text{ОХС} - (\text{ТГ}/5 + \text{ХС-ЛВП})$ (мг/дл). ГХС липопротеинов низкой плотности (ГиперХС-ЛНП) диагностировали при уровне ХС-ЛНП $<3,0$ ммоль/л [12]. Потребление алкоголя оценивалось в перерасчете на чистый этанол.

Для анализа питания использовался полуколичественный частотный опросник — Food Frequency Questionnaire (FFQ), 141 наименование продуктов. Содержание ПФС и их классов оценивалось с использованием Европейской базы Phenol-Explorer 3.6. [13]. Учитывались привычки питания населения, типично

Таблица 1

Потребление различных классов ПФС в группах без ГХС и с ГХС

	Мужчины		Женщины		Р (1-2)		Р (3-4)		Р (1-3)		Р (2-4)	
	ГХС- (1)	ГХС+ (2)	ГХС- (3)	ГХС+ (4)	М (25%, 75%)	Me (95% ДИ)*	М (25%, 75%)	Me (95% ДИ)*	М (25%, 75%)	Me (95% ДИ)*	М (25%, 75%)	Me (95% ДИ)*
Число наблюдений, n	722	3518	427	4623								
Сумма полифенолов, мг	1283,4 (1236,1-1330,6)	1270,8 (1249,4-1292,1)	1118,8 (842,2-1537)	1127 (799-1529,8)	1196,7 (1137,9-1255,5)	1127 (799-1529,8)	1201,3 (1183,6-1219,1)	1064,9 (797,7-1441,5)				<0,001
Флавоноиды, мг	865,5 (825-906,1)	858,6 (840,2-876,9)	703,4 (494,4-1085,9)	748,1 (508,8-1099,6)	843,8 (793,9-893,7)	748,1 (508,8-1099,6)	842,9 (827,8-857,9)	707,7 (494,7-1054,7)				
Фенольные кислоты, мг	277,4 (265,7-289,1)	272,6 (267,3-277,9)	254 (190,3-316,6)	215,7 (154,6-284,6)	231,8 (217-246,7)	215,7 (154,6-284,6)	235 (230,5-239,5)	203,9 (150-275,7)				<0,001
Другие группы полифенолов, мг	89,5 (87,2-91,8)	87,2 (86,2-88,3)	86,7 (66,1-107,1)	65,2 (43,2-86,9)	66,2 (63,3-69,1)	65,2 (43,2-86,9)	66 (65,1-66,9)	60,5 (44,6-84,2)				<0,001
Лигнаны, мг	43,1 (41,1-45,1)	45 (44,1-45,9)	39,5 (27,2-55,8)	43,5 (29,8-61,4)	47,7 (44,9-50,6)	43,5 (29,8-61,4)	50,4 (49,6-51,3)	44,5 (31-61,6)				<0,001
Стильбены, мг	7,7 (7,4-8,0)	7,2 (7,7-7,3)	6,8 (6,7-7,1)	6,8 (6,7-7,1)	6,9 (6,6-7,2)	6,8 (6,7-7,1)	6,8 (6,7-6,9)	6,7 (6,8-7)				0,031

Примечание: p — критерий Mann-Whitney U-test, * — данные стандартизированы по возрасту.

употребляемые продукты. У 70 человек диетологический опрос не проведен по техническим причинам.

Статистический анализ проведен с помощью пакета SPSS, v-17, включая создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации, статистический анализ. Проведена проверка на нормальность распределения. Вычисляли стандартизированное по возрасту $\bar{M}$ — среднее арифметическое значение, 95% ДИ — доверительный интервал. Данные в таблицах и тексте представлены как $\bar{M}$ (95% ДИ). Так как распределение в переменных ненормальное — вычисляли медианы (Me) и интерквартильный размах (25%, 75%). Сравнение вариационных рядов двух независимых групп выполняли с применением критерия Mann-Whitney U-test. Оценка риска производилась расчётом ОШ (95% ДИ). Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

В обследованной популяционной выборке были выделены и проанализированы следующие группы лиц: с ГХС (ГХС+) и без ГХС (ГХС-); ГипоХС-ЛВП+ и ГипоХС-ЛВП-; ГиперХС-ЛНП+ и ГиперХС-ЛНП-.

Анализируя потребление отдельных классов ПФС, отмечено, что в рационах у мужчин без ГХС было более высокое содержание фенольных кислот, стильбенов и класса “другие ПФС”. Содержание классов ПФС в рационах женщин было одинаковым, независимо от наличия или отсутствия ГХС (табл. 1). Гендерные различия имелись в потреблении фенольных кислот, “другие ПФС”, лигнанов как в группах с ГХС, так и без нее. Общее количество потребляемых ПФС было больше в группе мужчин с ГХС, чем у женщин.

Оценено потребление основных продуктов, богатых ПФС, характерными для популяции Сибири (зерновые, зернобобовые, хлеб белый/черный, овощи, картофель, свежие фрукты и ягоды, сухофрукты, сладости (не включая сахар), чай, кофе, алкоголь, растительное масло). Мужчины и женщины имеют разные пищевые привычки, что обуславливает отличия в потреблении большинства продуктов. Стоит отметить, что у мужчин потребление картофеля, белого хлеба, черного хлеба, чая, а также алкоголя значительно выше, чем у женщин независимо от наличия ГХС. У женщин — фруктов и ягод свежих во всех изучаемых группах, в отличие от мужчин ($p < 0,001$). Например, потребление алкоголя у мужчин в группе без ГХС составило 12,3 (10,9-13,7) мл/сут., в группе с ГХС — 12,8 (12,2-13,5) мл/сут., тогда как у женщин значения соответствовали 2,3 (1,9-2,7) мл/сут. и 1,9 (1,8-2) мл/сут. в указанных группах ($p < 0,001$).

Для оценки риска развития ГХС относительно потребления ПФС и их отдельных классов проведен анализ отношения шансов в квартилях общего потребления ПФС в целом и в индивидуальных классах.

Таблица 2

Потребление различных классов ПФС в группах без гипоХС и с гипоХС ЛВП

	Мужчины		Женщины		Р (1-2)	гипоХС-ЛВП- (3)		гипоХС-ЛВП+ (4)		Р (3-4)	Р (1-3)	Р (2-4)
	гипоХС-ЛВП- (1)	гипоХС-ЛВП+ (2)	гипоХС-ЛВП- (3)	гипоХС-ЛВП+ (4)		М (95% ДИ)*	Ме (25%, 75%)	М (95% ДИ)*	Ме (25%, 75%)			
Число наблюдений, n	4019	222	4034	1015								
Сумма полифенолов, мг	1275,2 (1255,2-1295,2)	1232,2 (1147,2-1317,3)	1207,2 (1188,2-1226,1)	1176,5 (1138,6-1214,3)								0,045
Флавоноиды, мг	860,4 (843,2-877,5)	848,5 (775,5-921,6)	846,6 (830,5-862,7)	826,6 (790,5-860,7)						0,04		
Фенольные кислоты, мг	274,6 (269,7-279,6)	251,1 (230,2-272,2)	237 (232,2-241,8)	225,7 (216,1-235,2)	0,046							<0,001
Другие группы полифенолов, мг	88 (87-88,9)	81,4 (77,4-85,5)	66,2 (65,3-67,2)	65,3 (63,4-67,1)	0,022							<0,001
Лигнаны, мг	44,7 (43,9-45,6)	43,8 (40,3-47,4)	50,3 (49,4-51,2)	49,8 (48-51,7)								0,009
Стильбены, мг	7,3 (7,1-7,4)	7,1 (6,6-7,7)	6,8 (6,7-6,9)	6,8 (6,6-7,1)								

Примечание: р — критерий Mann-Whitney U-test, * — данные стандартизованы по возрасту.

Выявлено, что для всей популяции шанс развития ГХС в квартиле высокого потребления класса “другие ПФС” был меньше на 20%, чем в квартиле низкого потребления: отношение шансов (ОШ) 1,2 (ДИ 1,01-0,14), $p=0,033$, в квартиле высокого потребления фенольных кислот также на 20% меньше: ОШ 1,2 (ДИ 1,01-1,42), $p=0,04$, в квартиле высокого потребления стильбенов риск ГХС снижается на 37%: ОШ 1,37 (ДИ 1,15-1,64), $p=0,001$.

Установлены гендерные различия в шансах развития ГХС. У мужчин в квартиле высокого потребления стильбенов риск снижается на 55%, по сравнению с квартилем низкого потребления: ОШ 1,55 (ДИ 1,21-1,97), $p<0,001$; в квартиле высокого потребления класса “другие ПФС” снижается на 28%: ОШ 1,28 (ДИ 1,02-1,6), $p=0,034$. Для женщин риск развития ГХС не зависел от количества потребляемых ПФС.

В таблице 2 представлены данные по группам с гипоХС-ЛВП и без гипоХС-ЛВП.

Мужчины с гипоХС-ЛВП потребляли меньше фенольных кислот и класс “другие ПФС”. Для женщин с гипоХС-ЛВП отмечено меньшее потребление флавоноидов по сравнению с группой без гипоХС-ЛВП. Различия по полу наблюдались во всех группах обследуемых в потреблении как ПФС в целом, так и их отдельных классов, кроме флавоноидов и стильбенов (табл. 2).

Описывая различия внутри групп по полу, отмечается высокое потребление белого хлеба, овощей, кофе и алкоголя у мужчин без гипоХС-ЛВП по сравнению с группой с гипоХС-ЛВП; кофе, алкоголя и сладостей, не включая сахар, у женщин, соответственно вышеописанным группам.

Белый хлеб, картофель, сладости, не включая сахар и алкоголь, мужчины потребляли значительно больше, чем женщины независимо от наличия или отсутствия гипоХС-ЛВП. Напротив, женщины предпочитали фрукты и ягоды свежие, сухофрукты и консервированные фрукты.

Риск развития гипоХС-ЛВП в квартиле с самым высоким суммарным потреблением ПФС для всей популяции был меньше на 18%, чем в квартиле низкого потребления: ОШ 1,18 (ДИ 1,002-1,4), $p=0,051$, у женщин на 23% меньше: ОШ 1,23 (ДИ 1,02-1,5), $p=0,035$. В квартиле высокого потребления фенольных кислот для всей популяции риск снижается на 32%: ОШ 1,32 (ДИ 1,11-1,57), $p=0,001$, для женщин — на 27%: ОШ 1,27 (ДИ 1,04-1,54), $p=0,021$; в квартиле высокого потребления в группе “другие ПФС” для всей популяции снижается на 20%: ОШ 1,2 (ДИ 1,01-1,41), $p=0,04$.

В таблице 3 представлены данные в группах с гиперХС-ЛНП и без гиперХС-ЛНП. У мужчин, независимо от наличия гиперХС-ЛНП, было высокое потребление класса “другие ПФС” ($p<0,001$), а у женщин — класса лигнанов ($p<0,001$).

Наблюдалось высокое потребление белого хлеба, картофеля и алкоголя во всех группах у мужчин по сравнению с женщинами. Значимо больше женщины потребляли свежих фруктов и ягод — 205,4 (189,5-221,4) г/сут. и 230,1 (223,9-236,2) г/сут. в группах без гиперХС-ЛНП и с гиперХС-ЛНП по сравнению с мужчинами — 155,4 (144,5-166,3) г/сут. и 175,5 (169,7-181,3) г/сут., соответственно ($p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлены ассоциации между потреблением ПФС, их отдельными классами и риском развития дислипидемий: ГХС, гипоХС-ЛВП и гиперХС-ЛНП в популяции жителей г. Новосибирска. Данные в группах с ГХС и без ГХС, а также с гиперХС-ЛНП и без гиперХС-ЛНП, полученные нами, частично согласовывались с исследованием когорты Moli-sani, в котором высокое потребление ПФС связано с более низкими уровнями ОХС и ХС-ЛНП [8], и согласовывались с данными метаанализа потребления ресвератрола (как основного представителя стильбенов), который значительно снижал концентрацию ОХС и ХС-ЛНП в крови [14]. Однако в литературе встречаются и противоречивые результаты относительно ресвератрола, когда его потребление не влияло на липидный профиль [15]. Следует также учитывать разные источники поступления стильбенов (в частности ресвератрола) у населения г. Новосибирска и в других популяциях. Основным источником стильбенов в Сибири для мужчин и женщин являются овощи и фрукты. В других популяциях, например, в польской когорте NARIEE, основными источниками стильбенов являлись алкогольные напитки (пиво и вино), а в когорте исследования SUN — красное вино и виноград [16, 17].

У лиц без гипоХС-ЛВП и с гипоХС-ЛВП большой вклад в снижение риска развития гипоХС-ЛВП вносят ПФС в целом, фенольные кислоты и класс “другие ПФС”. В исследовании PREDIMED уровень ХС-ЛВП увеличивался параллельно с увеличением общей экскреции ПФС в моче [18]. Однако способы оценки потребления ПФС различались. По данным исследований Kim K, et al., Sohrab G, et al., на повышение концентрации ХС-ЛВП влияло потребление флавоноидов [19, 20]. В то же время наши данные не совпадают с данными исследования A Nationwide Study (польская когорта WOBASZ II): у мужчин более высокое потребление ПФС значимо связано с низким уровнем ХС-ЛВП (ОШ 1,410; 95% ДИ 1,080-1,842). По мнению авторов полученные результаты можно объяснить пищевыми привычками питания обоих полов и различием границ нормы для ХС-ЛВП [21].

Достаточно сложно сравнивать результаты исследований, т.к. цели, которые ставились перед исследователями, были различны. Многими авторами исследованы конкретные продукты питания с указанием

Таблица 3

Потребление различных классов ПФС в группах без ГХС и с ГХС ЛНП

	Мужчины		Женщины				P (1-2)	P (3-4)		P (1-3)	P (2-4)
	гиперХС-ЛНП- (1)	гиперХС-ЛНП+ (2)	гиперХС-ЛНП- (3)		гиперХС-ЛНП+ (4)						
			М (95% ДИ)*	Me (25%, 75%)	М (95% ДИ)*	Me (25%, 75%)					
Число наблюдений, n	932		3309		667		4382				
Сумма полифенолов, мг	1262,3 (120,7-1303,9)	1124 (853-1509,9)	1275,6 (1253,6-1297,7)	1120,6 (844,5-1542,7)	1184,2 (1137-1231,4)	1098,1 (803,6-1461,9)	1203,4 (1185,1-1221,6)	1064,2 (796,9-1449,4)			<0,001
Флавоноиды, мг	846,5 (810,8-882,2)	707,9 (482,2-1081,8)	863,3 (844,4-882,3)	705,5 (499,9-1089,7)	829,8 (789,8-869,8)	732,5 (501,8-1061,4)	844,9 (829,4-860,4)	708,2 (494,5-1061,9)			
Фенольные кислоты, мг	276,5 (266,1-286,8)	262,3 (191-321)	272,5 (267-277,9)	254,8 (190,7-316,6)	321,1 (219-243)	210,9 (155,9-280,5)	235,3 (230,7-239,9)	204,1 (149,2-276,2)	<0,001	<0,001	<0,001
Другие группы полифенолов, мг	89,1 (87,1-91,1)	89,7 (70,4-108,3)	87,2 (86,1-88,2)	86,6 (66,1-107,1)	66,6 (64,2-68,9)	66,9 (46,4-85,9)	65,9 (65-66,8)	60,5 (44,5-84,2)	<0,001	<0,001	<0,001
Лигнаны, мг	42,6 (40,9-44,3)	38,2 (27,2-53,5)	45,3 (44,4-46,2)	39,7 (27,5-56)	49,5 (47,2-51,8)	44,3 (31,1-62,1)	50,3 (49,4-51,2)	44,4 (30,9-61,5)	<0,001	<0,001	<0,001
Стильбены, мг	7,5 (7,3-7,8)	6,8 (6,7-12,7)	7,2 (7-7,3)	6,8 (6,7-7,1)	7,1 (6,8-7,3)	6,8 (6,7-7,1)	6,8 (6,7-6,9)	6,8 (6,7-7)			

Примечание: р — критерий Mann-Whitney U-test, * — данные стандартизированы по возрасту.

влияния этих продуктов на липидный профиль. Однако нельзя не учитывать, что, хотя продукты и являются источниками некоторых конкретных классов ПФС, они также содержат другие классы ПФС и иные вещества. Другие авторы изучали потребление ПФС относительно метаболического синдрома, который в свою очередь включал и липидные показатели крови. Ограниченное число исследователей изучало только потребление и определенный фактор риска, как это показано в нашем исследовании.

Таким образом, выявлены ассоциации потребления ПФС и показателей липидного профиля крови в популяции Новосибирска. Потребление ПФС как

в целом, так и в особенности фенольных кислот, стильбенов, класса “другие ПФС” снижало риск развития дислипидемий. Несмотря на то, что полученные данные согласовывались с мировыми, существует множество противоречивых результатов для разных популяций, что говорит о необходимости более глубокого изучения влияния ПФС.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта Президента РФ для ведущих научных школ № НШ-2595.2020.7.

Литература/References

- WHO Cardiovascular diseases (CVDs). (2016) Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (29 Feb 2020).
- Boylan S, Welch A, Pikhart H, et al. Dietary habits in three Central and Eastern European countries: the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2009;9:439. doi:10.1186/1471-2458-9-439.
- Boylan S, Lallukka T, Lahelma E, et al. Socio-economic circumstances and food habits in Eastern, Central and Western European populations. *Public Health Nutr*. 2011;14(4):678-87. doi:10.1017/S1368980010002570.
- Muromtseva GA, Kontseva AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Guo X, Tresserra-Rimbau A, Estruch R, et al. Effects of polyphenol, measured by a biomarker of total polyphenols in urine, on cardiovascular risk factors after a long-term follow-up in the PREDIMED Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:11. doi:10.1155/2016/2572606.2572606.
- Peñalvo JL, López-Romero P. Urinary enterolignan concentrations are positively associated with serum HDL cholesterol and negatively associated with serum triglycerides in U.S. adults. *J Nutr*. 2012;142(4):751-6. doi:10.3945/jn.111.150516.
- Grosso G, Stepaniak U, Micek A, et al. Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *European Journal of Nutrition*. 2017;56(4):1409-20. doi:10.1007/s00394-016-1187-z.
- Pounis G., Bonaccio M, Di Castelnuovo A, et al. Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(2):344-52. doi:10.1160/TH15-06-0487.
- Mellor DD, Sathiyapalan T, Kilpatrick ES, et al. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in type 2 diabetes patients. *Diabet Med*. 2010;27(11):1318-21. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03108.x.
- Tsartsou E, Proutos N, Castanas E, Kampa M. Network Meta-Analysis of Metabolic Effects of Olive-Oil in Humans Shows the Importance of Olive Oil Consumption With Moderate Polyphenol Levels as Part of the Mediterranean Diet. *Front Nutr*. 2019;6:6. doi:10.3389/fnut.2019.00006.
- Onakpoya I, Spencer E, Heneghan C, Thompson M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(8):823-36. doi:10.1016/j.numecd.2014.01.016.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Rothwell JA, Pérez-Jiménez J, Neveu V, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford)*. 2013 Oct 7;2013:bat070. doi:10.1093/database/bat070.
- Guo F, Li JM, Tang J, Li D. Effects of resveratrol supplementation on risk factors of non-communicable diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2017;1-15. doi:10.1080/10408398.2017.1349076.
- Haghighatdoost F, Hariri M. Effect of resveratrol on lipid profile: An updated systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;129:141-50. doi:10.1016/j.phrs.2017.12.033.
- Grosso G, Stepaniak U, Topor-Mądry R, et al. Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in the Polish arm of the HAPIEE study. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1398-403. doi:10.1016/j.nut.2014.04.012.
- Mendonça RD, Carvalho NC, Martin-Moreno JM, et al. Total polyphenol intake, polyphenol subtypes and incidence of cardiovascular disease: The SUN cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(1):69-78. doi:10.1016/j.numecd.2018.09.012.
- Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, et al. PREDIMED Study Investigators. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):114-28. doi:10.1111/bcp.12986.
- Kim K, Vance TM, Chun OK. Greater flavonoid intake is associated with improved CVD risk factors in US adults. *Br. J. Nutr*. 2016;115:1481-8. doi:10.1017/S0007114516000519.
- Sohrab G, Hosseinpour-Niazi S, Hejazi J, et al. Dietary polyphenols and metabolic syndrome among Iranian adults. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64(6):661-7. doi:10.3109/09637486.2013.787397.
- Zujko ME, Waśkiewicz A, Witkowska AM, et al. Dietary Total Antioxidant Capacity and Dietary Polyphenol Intake and Prevalence of Metabolic Syndrome in Polish Adults: A Nationwide Study. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;7487816. doi:10.1155/2018/7487816.

Физическая реабилитация после острого инфаркта миокарда: значение массы тела

Бубнова М. Г., Аронов Д. М.

Цель. Изучение эффективности годичных физических тренировок (ФТ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) на амбулаторном этапе кардиореабилитации у больных с разным индексом массы тела (ИМТ).

Материал и методы. Включались больные ($n=312$), перенесшие ОИМ, которые рандомизировались на четыре группы с учетом ИМТ: основные, вовлекаемые в ФТ — 1 группа ($n=78$) с ИМТ <30 кг/м² и 2 группа ($n=78$) с ИМТ ≥ 30 кг/м²; контрольные без ФТ с наблюдением по месту жительства — 3 группа ($n=78$) с ИМТ <30 кг/м² и 4 группа ($n=78$) с ИМТ ≥ 30 кг/м². Проводились ФТ умеренной интенсивности (60% от пороговой мощности) 3 раза в неделю в течение года.

Результаты. У больных с ожирением после ФТ снизились уровни артериального давления на 3,3/3,6% ($p<0,01$ для каждого) и ИМТ на 7,7% ($p<0,001$) против их повышения на 4,2/3,6% ($p<0,05$ для каждого) и 2,1% ($p<0,05$), соответственно, у больных с ожирением без ФТ. У больных без ожирения после ФТ уменьшился только ИМТ на 3,3% ($p<0,01$), а у больных без ожирения и ФТ он не изменился. Ежедневная физическая активность после ФТ повышалась независимо от ИМТ, а без ФТ уменьшалась у больных с ожирением. Под влиянием ФТ выросли длительность и мощность нагрузки у больных без ожирения на 39,2% ($p<0,001$) и 47,1% ($p<0,001$), соответственно, у больных с ожирением на 23,8% ($p<0,001$) и 26,5% ($p<0,001$), а в группах контроля без изменений. После ФТ при любом ИМТ снижались уровни холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), повышался ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В группах контроля выросла концентрация ТГ, а при ожирении также имелись прирост ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП. На фоне ФТ концентрация фибриногена уменьшалась при любом ИМТ, в отличие от групп контроля. После года ФТ развитие всех случаев сердечно-сосудистых событий (ССС) достоверно уменьшилось у больных без ожирения на 37,5% ($p<0,05$) и с ожирением на 28,6% ($p<0,05$).

Заключение. Длительные аэробные ФТ у больных с любым ИМТ снижали сердечно-сосудистые факторы риска и развития СССР. В то же время при сопутствующем ожирении максимальный эффект от кардиореабилитации не достигался, что подтверждает важность контроля ИМТ у больных после ОИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиореабилитация, физические тренировки, физическая активность, ожирение, масса тела.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Бубнова М. Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, eLibrary SPIN: 6733-1430, Аронов Д. М. — д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации, ORCID: 0000-0003-0484-9805, eLibrary SPIN: 5094-6509.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mbubnova@gnicpm.ru

АД — артериальное давление, АДГ — артериальная гипертензия, ВЭМ-проба — велоэргометрическая проба, ДП — двойное произведение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, КЖ — качество жизни, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СССР — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ФР — факторы риска, ФТ — физические тренировки, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 28.04.2020

Рецензия получена 05.05.2020

Принята к публикации 08.05.2020



Для цитирования: Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Физическая реабилитация после острого инфаркта миокарда: значение массы тела. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3867. doi:10.15829/1560-4071-2020-3867

Physical rehabilitation after acute myocardial infarction: focus on body weight

Bubnova M. G., Aronov D. M.

Aim. To study the effectiveness of 1-year exercise training (ET) after acute myocardial infarction (AMI) during outpatient cardiac rehabilitation in patients with different body mass index (BMI).

Material and methods. The study included 312 patients after AMI, who were randomized into four groups depending on BMI: patients who used ET program with BMI <30 kg/m² (group 1 ($n=78$)) and BMI ≥ 30 kg/m² (group 2 ($n=78$)); patients who did not use ET program with BMI <30 kg/m² (group 3 ($n=78$)) and BMI ≥ 30 kg/m² (group 4 ($n=78$)). ET of moderate intensity (60% of the threshold value) was carried out 3 times a week for a year.

Results. In patients with obesity, ET was associated with decrease of blood pressure by 3,3/3,6% ($p<0,01$ for each) and BMI by 7,7% ($p<0,001$), while there was an increase by 4,2/3,6% ($p<0,05$ for each) and 2,1% ($p<0,05$), respectively, in obese patients without ET. In patients without obesity, ET was associated only with BMI decrease by 3,3% ($p<0,01$), while in patients without obesity and ET it did not change. Daily physical activity after ET increased regardless of BMI, and without ET it decreased in obese patients. ET was associated with the increase of duration and intensity of training in non-obese

patients by 39,2% ($p<0,001$) and 47,1% ($p<0,001$), respectively; in obese patients — by 23,8% ($p<0,001$) and 26,5% ($p<0,001$), respectively. In control groups it has not changed. After ET, with any BMI, the levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) decreased, and the high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) increased. In the control groups, the concentration of TG increased, and with obesity there was also an increase in LDL-C and a decrease in HDL-C. Against the background of ET, the fibrinogen values decreased with any BMI, in contrast to the control groups. After 1-year ET, number of cardiovascular events (CVE) significantly decreased in non-obese patients by 37,5% ($p<0,05$) and in obese ones by 28,6% ($p<0,05$).

Conclusion. Long-term aerobic ET in patients with any BMI reduced cardiovascular risk factors and the risk of CVE. At the same time, with concomitant obesity, the maximum effect of cardiac rehabilitation was not achieved, which confirms the importance of controlling BMI in patients after AMI.

Key words: myocardial infarction, cardiac rehabilitation, exercise training, physical activity, obesity, body weight.

Relationships and Activities: not.

Received: 28.04.2020 Revision Received: 05.05.2020 Accepted: 08.05.2020

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

For citation: Bubnova M.G., Aronov D.M. Physical rehabilitation after acute myocardial infarction: focus on body weight. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3867. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3867

Bubnova M.G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942, Aronov D.M. ORCID: 0000-0003-0484-9805.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности населения во всех странах мира, включая Россию. Развитие ССЗ тесно связано с поведенческими факторами риска (ФР), такими как курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, артериальная гипертензия (АГ) и ожирение. Во всех странах в последнее десятилетие наблюдают эпидемию ожирения [1]. Среди больных, вовлекаемых в кардиореабилитацию, ~80% имеют избыточную массу тела или ожирение [2]. Средний индекс массы тела (ИМТ) реабилитируемых больных за 10 лет вырос с 28,5 кг/м² до 30,1 кг/м² [3].

Доказана высокая эффективность программ КР, основанных на систематических физических тренировках (ФТ) умеренной интенсивности, в коррекции кардиоваскулярных ФР, улучшении качества жизни (КЖ), снижении сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Благоприятное влияние кардиореабилитации на исходы болезни и выживаемость больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) сохраняется в эру активной реваскуляризации миокарда и терапии статинами и антиагрегантами [5].

Негативное влияние ожирения на прогрессирование ИБС и риск смерти после ОИМ продемонстрировано в исследованиях [6, 7]. Открытым остается вопрос эффективности программ кардиореабилитации и систематических ФТ у больных с ожирением. Особенно это актуально в свете обсуждаемого “парадокса ожирения”. В ряде исследований у больных, перенесших ОИМ и/или реваскуляризацию миокарда, страдающих периферическим атеросклерозом или хронической сердечной недостаточностью (ХСН), между ИМТ и риском всех случаев смерти была установлена U-образная зависимость (с надиром в диапазоне ИМТ 26,5–<35 кг/м²) [8–10]. Протективное действие больших величин ИМТ, очевидно, чаще проявляется у пациентов пожилых, с серьезными ССЗ и при пониженном питании [10].

На связь ожирения с клиническим прогнозом при “парадоксе ожирения” влияет, например, физическая активность. По данным исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study, 334161 мужчин и женщин, наблюдение 12,4 года) негативное воздействие гиподинамии на смертность больных больше (практически в 2 раза), чем высокого ИМТ (≥ 30 кг/м²) [11]. Следует отметить, если больные после ОИМ и кардиохирургических вмешательств не вовлекаются в программы кардиореабилитации, процент физически активных среди них остается низким [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности годичной программы физической реабилитации после перенесенного ОИМ в условиях амбулаторного этапа кардиореабилитации у больных с разным значением ИМТ (от нормы до ожирения).

Материал и методы

В исследование включались больные (n=312) после ОИМ (не ранее 3 нед.) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в возрасте <60 лет для мужчин и <55 лет для женщин (средний возраст 52,1±3,9 лет), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: плохо контролируемая АГ, аневризма аорты или левого желудочка (ЛЖ) с тромбозом, серьезные нарушения ритма/проводимости сердца, ХСН III–IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), ИМТ ≥ 40 кг/м², сахарный диабет средней/тяжелой степени и другие тяжелые сопутствующие заболевания. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, протокол его был одобрен Этическим комитетом.

Больные получали стандартную медикаментозную терапию. Они рандомизировались на четыре группы с учетом ИМТ: 1-я группа (n=78) — основная без ожирения (ИМТ <30 кг/м²), вовлекаемая в программу ФТ; 2-я группа (n=78) — основная с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), вовлекаемая в программу ФТ; 3-я группа (n=78) контрольная без ожирения (ИМТ <30 кг/м²), наблюдаемая по месту жительства; 4-я группа (n=78) контрольная с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), наблюдаемая по месту жительства. Для анализа динамики отдельных параметров на фоне физической реабилитации больные основной группы без ожирения разделялись на две подгруппы по ИМТ: с ИМТ <25 кг/м² (n=32) и ИМТ 25,0–29,9 кг/м² (n=46). Наблюдение за больными составило 12 мес.

Программа физической реабилитации включала комплекс гимнастических упражнений, ФТ умеренной интенсивности — 60% от пороговой мощности нагрузки при велоэргометрической пробе (ВЭМ-пробе) по методике Аронова Д. М.; занятия были

Таблица 1

Характеристика групп больных в начале исследования

Показатели	Основные группы		Контрольные группы		Достоверность (P)	
	1 группа "ожирение-" (n=78)	2 группа "ожирение+" (n=78)	3 группа "ожирение-" (n=78)	4 группа "ожирение+" (n=78)	1 группа vs 3 группы	2 группа vs 4 группы
Возраст, лет (M±m)	51,9±7,9	51,7±6,8	52,2±7,2	52,6±6,7	нд	нд
Мужчины/ Женщины, n (%)	73 (93,6)/ 5 (6,4)	75 (96,2)/ 3 (3,8)	74 (94,9)/ 4 (5,1)	73 (93,6)/ 5 (6,4)	нд	нд
ОИМ в анамнезе, n (%)	40 (51,3)	42 (53,8)	41 (52,6)	42 (53,8)	нд	нд
АГ, n (%)	35 (44,9)	52 (66,7)*	37 (47,4)	51 (65,4)*	нд	нд
ХСН I-II ФК, n (%)	35 (44,9)	31 (39,7)	35 (44,9)	29 (37,2)	нд	нд
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (3,8)	11 (14,1)*	2 (2,6)	10 (12,8)*	нд	нд
САД, мм рт.ст. (M±m)	124,2±17,1	129,1±16,9	123,5±15,3	127,4±16,8	нд	нд
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	82,1±11,0	85,3±10,3	80,2±9,1	84,2±10,4	нд	нд
ЧСС, уд./мин (M±m)	73,3±8,1	75,5±9,2	73,8±9,7	76,4±10,7	нд	нд
ИМТ, кг/м ² (M±m)	26,6±1,6	32,2±1,6*	26,9±2,1	32,4±1,8*	нд	нд
ФВ ЛЖ, % (M±m)	57,5±8,8	55,6±9,4	57,3±8,7	56,7±9,0	нд	нд

Примечание: нд — недостоверно, * — $p < 0,05$ — достоверность различий между группами "1 группа — 2 группа" и "3 группа — 4 группа".

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

групповыми (до 10-12 человек под наблюдением медперсонала) и продолжительностью 60 мин 3 раза/нед. в течение года.

Клиническое обследование больных состояло из сбора анамнеза, физикального осмотра, измерения артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ИМТ. Снятие электрокардиограммы (ЭКГ) проводилось в покое по стандартной методике. ВЭМ-проба на велоэргометре ("General Electric", США) выполнялась по непрерывно ступенчато-возрастающей методике до достижения общепринятых клинических или ЭКГ-критериев прекращения пробы (ВОЗ, 1973, Аронов Д. М., 1995), или субмаксимальной ЧСС (Andersen KL, 1971) с анализом длительности (мин.) и мощности (Вт) физической нагрузки (ФН), ЧСС в покое и ЧСС максимальной (макс.) на высоте ВЭМ-пробы (уд./мин), двойного произведения (ДП, усл. ед.) в покое и ДПмакс. (ЧСС x систолическое АД (САД)/100), скорости прироста ЧСС (уд. x мин) и ДП (усл. ед. x мин) на ВЭМ-пробе, суммарного объема выполненной физической работы (А, кДж). Эхокардиография (ЭхоКГ) осуществлялась по стандартной методике (аппарат фирмы "Agilent", США) с оценкой максимального передне-заднего размера левого предсердия (ЛП, см), конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона.

Биохимическое исследование включало определение уровней липидов (ммоль/л): общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на аппарате "Cobas c 501" ("Roche", Швейцария) с вычислением ХС липопротеидов

низкой плотности (ЛПНП) по формуле W. T. Friedwald, et al. (1972) при уровне ТГ $\leq 4,5$ ммоль/л; фибриногена (г/л) на коагулографе ACL ("Instrumentation Laboratory", Италия), протромбинового индекса (%), глюкозы (ммоль/л) на автоанализаторе "Airone-200" (Италия).

Опрос больных для оценки КЖ проводился по анкете Аронова Д. М. и Зайцева В. П. (1982) [13] и повседневной физической активности по опроснику "ОДА23+" (разработан в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Патент на изобретение № 2485895, от 27 июня 2013г) по баллам: <62 баллов — низкий уровень физической активности, 62-84 балла — средний уровень и >84 баллов — высокий уровень. Больные вели дневники, в которых регистрировались приступы стенокардии.

Анализировалось общее количество дней временной нетрудоспособности больных в течение года, в т.ч. с пересчетом на одного пациента. Первичная конечная точка включала внезапную сердечную смерть, повторный ОИМ и инсульт.

Статистика. Анализ результатов выполнялся с помощью системы SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Рассчитывались средние значения и стандартная ошибка ($M \pm m$). Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, оценивалась частота выявления различных градаций в процентах. Достоверность различий между группами оценивалась t-критерием Стьюдента для независимых выборок или парным t-тестом для сравнения зависимых групп переменных. Для сравнительного анализа данных более чем в двух группах использовался дисперсионный анализ (анализ вариа-

Таблица 2

**Динамика ежедневной физической и показателей физической работоспособности
в процессе систематических ФТ и наблюдения у больных с разным ИМТ, перенесших ОИМ**

Показатели (M±m)	Точка исследования	Основные группы			Контрольные группы		
		1 группа "ожирение-"	2 группа "ожирение+"	P м/гр.	3 группа "ожирение-"	4 группа "ожирение+"	P м/гр.
Физическая активность, баллы	исходно	55,1±9,4	52,8±10,2	нд	53,2±11,4	51,5±11,3	нд
	12 мес.	72,9±8,2	62,2±7,1	<0,05	57,1±9,5**	48,1±11,8*	нд
Достоверность (P)		<0,001	<0,05		нд	<0,05	
Ходьба пешком, км/день	исходно	4,0±1,8	3,6±1,3	нд	3,8±1,5	3,5±1,3	нд
	12 мес.	5,8±1,1	4,4±1,3	<0,05	3,8±0,9*	2,8±1,1*	нд
P		<0,01	<0,05		нд	<0,05	
Мощность ФН, Вт	исходно	76,3±18,1	83,4±18,7	нд	80,2±20,1	87,1±17,9	нд
	12 мес.	112,4±16,2	105,2±20,3	нд	85±18,9*	87±19,8*	нд
P		<0,001	<0,001		нд	нд	
Длительность ФН, мин	исходно	9,4±2,9	10,2±3,3	нд	9,8±2,9	10,6±3,1	нд
	12 мес.	13,1±3,9	12,6±3,1	нд	10,4±3,9**	10,6±3,3*	нд
P		<0,001	<0,001		нд	нд	

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность различий между группами "1 группа — 3 группа" и "2 группа — 4 группа", нд — недостоверно.

Сокращения: м/гр. — между группами, ФН — физическая нагрузка.

ции, ANOVA). Различные пропорции сравнивали с помощью критерия χ^2 . Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Больные с ожирением обеих групп (группа 2 и 4) исходно чаще страдали АГ и сахарным диабетом 2 типа, чем больные без ожирения (группы 1 и 3) (табл. 1). По остальным параметрам достоверных различий между основной и контрольной группами без ожирения (1-3 группы) и с ожирением (2-4 группы) не было.

Динамика кардиоваскулярных ФР. Уровни офисного АД у больных до включения в исследование были в пределах $<140/90$ мм рт.ст. Через 12 мес. у больных без ожирения основной и контрольной групп уровни АД не изменялись. У больных с ожирением основной группы достоверно снижались САД на 3,3% ($p < 0,01$) и диастолическое АД (ДАД) на 3,6% ($p < 0,01$), а у больных контрольной группы, напротив, повышались на 4,2% ($p < 0,05$) и 3,6% ($p < 0,05$), соответственно.

Под влиянием ФТ отмечалось достоверное снижение ИМТ у больных с ожирением (на 7,7%, $p < 0,001$) и без ожирения (на 3,3%, $p < 0,01$). При этом, ИМТ не изменялся у тренировавшихся больных с нормальной массой тела (ИМТ $< 25,0$ кг/м²) и достоверно уменьшался на 2,9% (с $27,1 \pm 1,4$ до $26,3 \pm 1,5$ кг/м², $p < 0,001$) у тренировавшихся больных с избыточной массой тела (ИМТ $25,0$ – $29,9$ кг/м²). В группах контроля ИМТ не изменялся у больных без ожирения и достоверно увеличивался (на 2,1%, $p < 0,05$, до ИМТ $33,1 \pm 2,2$ кг/м²) у больных с ожирением.

Исходно у всех больных выявлялся низкий уровень повседневной физической активности (табл. 2). Через 12 мес. ФТ ежедневная физическая активность выросла до среднего уровня у тучных больных (на 16,5%, $p < 0,05$) и в большей степени у больных без ожирения (на 32,3%, $p < 0,001$). В группах контроля у больных без ожирения уровень физической активности не изменился, а у тучных больных достоверно уменьшился (6,1%, $p < 0,05$), оставаясь в зоне наиболее низкого значения. Расстояние, которое больной проходил пешком, увеличилось на фоне ФТ у больных без ожирения на 1,8 км ($p < 0,01$) и в меньшей степени у тучных — на 0,8 км ($p < 0,05$), тогда как в группах контроля оно не изменялось у больных без ожирения и достоверно уменьшилось на 0,7 км ($p < 0,05$) у больных с ожирением.

Динамика параметров ФРС. Больные, включенные в исследования, исходно не различались по параметрам физической работоспособности и имели среднюю толерантность к нагрузке при ВЭМ-пробе (табл. 2). Через 12 мес. ФТ у больных, перенесших ОИМ, как с ИМТ < 30 кг/м², так и ИМТ ≥ 30 кг/м², показатели физической работоспособности достоверно выросли и особенно заметно у больных без ожирения: мощность нагрузки на 47,1% ($p < 0,001$) и 26,5% ($p < 0,001$), соответственно ($p < 0,005$ между группами), и длительность нагрузки на 39,2% ($p < 0,001$) и 23,8% ($p < 0,001$; $p < 0,01$ между группами). Это сопровождалось достоверным ростом общего объема физической работы: в группе без ожирения на 63,3% ($p < 0,001$) и группе с ожирением на 46,8% ($p < 0,001$; $p < 0,05$ между группами).

Следует отметить улучшение показателей, подтверждающих развитие у больных тренирующего эффекта:

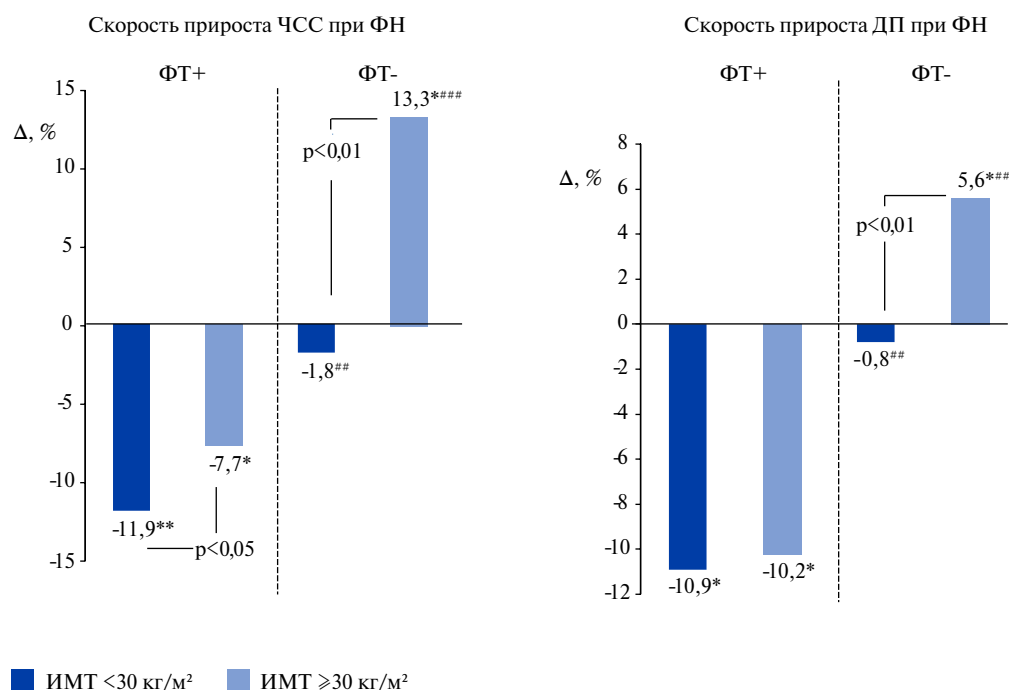


Рис. 1. Изменения (Δ , %) показателей скорости прироста ЧСС и ДП в ответ на ВЭМ-пробу через 12 мес. систематических ФТ или наблюдения у больных с разным ИМТ, перенесших ОИМ.

Примечание: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ — относительно исходного значения, # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$, ### — $P < 0,001$ — сравнение значений основной (ФТ+) группы vs контрольной группы (ФТ-) среди больных без ожирения (ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$) или больных с ожирением (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$); $P < 0,05$, $P < 0,01$ — сравнение больных без ожирения (ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$) vs больных с ожирением (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$) в пределах каждой из групп (основной или контрольной).

после ФТ в основных группах уменьшились средние скорости прироста ЧСС и ДП при ВЭМ-пробе (рис. 1). При этом достижение более высокого порога нагрузки при ВЭМ-пробе происходило в условиях лучшей “экономичности работы сердца”, возросшей у больных без ожирения на 13,7% ($p < 0,05$) и с ожирением на 10,6% ($p < 0,05$) без достоверных различий между ними.

У не тренировавшихся больных без ожирения изучаемые показатели физической работоспособности к 12 мес. наблюдения не изменялись (рис. 1). Тогда как у таких больных с ожирением, напротив, для достижения исходных параметров физической работоспособности требовалось больше кислорода и увеличение гемодинамической нагрузки (скорости нарастания ДП и ЧСС при ВЭМ-пробе).

Динамика показателей ЭхоКГ. Исходных различий в ЭхоКГ-параметрах между группами не обнаружено. На фоне годичных ФТ произошло небольшое, но достоверное уменьшение КСР ЛЖ у больных без ожирения на 3,9% ($p < 0,05$) и с ожирением на 3,2% ($p < 0,05$), повышение ФВ ЛЖ на 7,3% ($p < 0,01$) и 5,7% ($p < 0,01$), соответственно, при стабильном КДР и размере ЛП. У тренировавшихся больных с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ ФВ ЛЖ выросла на 7,8% ($p < 0,05$) и с ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ — на 6,7% ($p < 0,05$).

При отсутствии ФТ у больных без и с ожирением благоприятных изменений показателей ЭхоКГ через 12 мес. не выявлялось, напротив, у тучных больных

регистрировалось некоторое увеличение размера ЛП (на 4,1%, $p < 0,05$).

Динамика атеротромбогенных параметров. Концентрация глюкозы крови во всех группах находилась в нормальных пределах и без изменений в течение 12 мес. После ФТ достоверно снижалась концентрация фибриногена: у больных без ожирения на 18,9% (с $3,7 \pm 1,1 \text{ г/л}$ до $3,0 \pm 0,4 \text{ г/л}$, $p < 0,05$) и с ожирением на 21,6% (с $3,7 \pm 1,3 \text{ г/л}$ до $2,9 \pm 0,5 \text{ г/л}$, $p < 0,05$) против отсутствия подобной позитивной динамики в группах контроля (без ожирения — исходно $3,7 \pm 1,2 \text{ г/л}$ и через 12 мес. $3,5 \pm 0,8 \text{ г/л}$; с ожирением — $3,6 \pm 0,8 \text{ г/л}$ и $3,8 \pm 0,6 \text{ г/л}$, соответственно). Протромбиновый индекс увеличился только в контрольных группах в равной степени: у больных без ожирения на 8,1% ($p < 0,05$) и с ожирением на 8,6% ($p < 0,01$).

В липидном спектре крови у всех тренировавшихся больных произошли изменения антиатерогенной направленности: достоверно понизились уровни ХС ЛПНП и ТГ (менее выражено при ожирении) на фоне роста концентрации ХС ЛПВП (рис. 2). В группах контроля за 12 мес. у больных без ожирения умеренно выросла только концентрация ТГ, а у тучных больных увеличились уровни ХС ЛПНП и ТГ на фоне снижения ХС ЛПВП (рис. 2).

Динамика КЖ и клинического состояния. В обеих основных группах показатели КЖ улучшились, особенно значимо у больных с ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ (рис. 3).

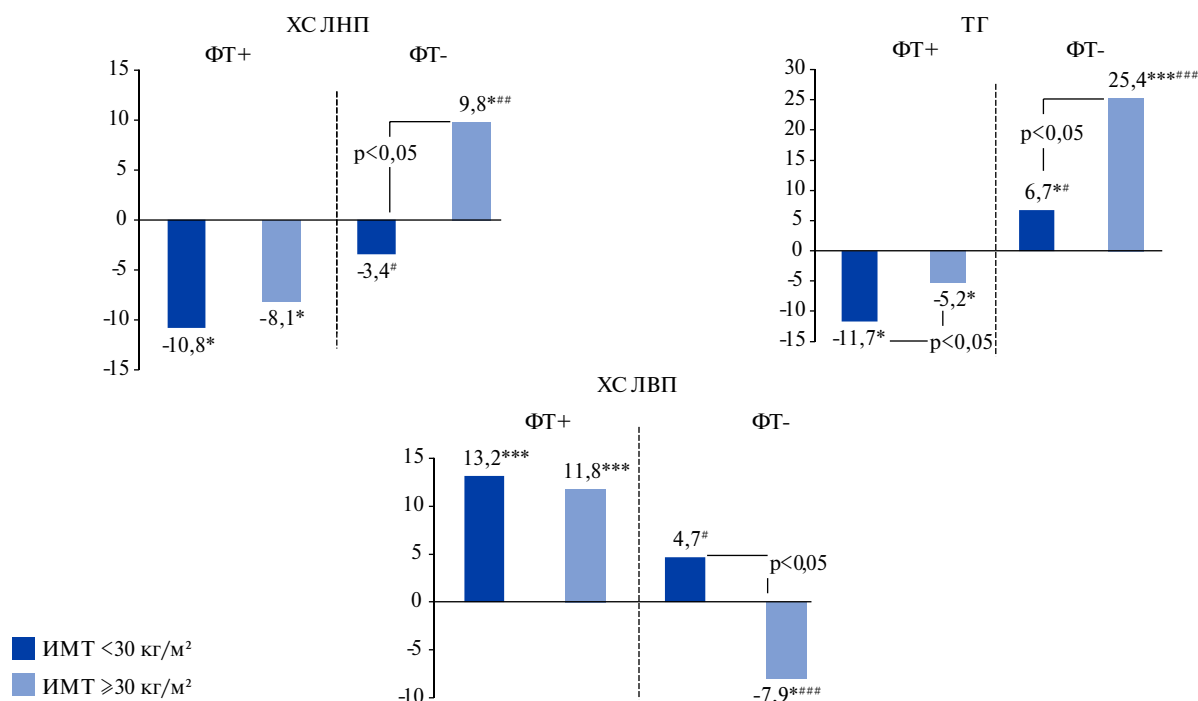


Рис. 2. Изменения (Δ , %) уровней липидов и липопротеидов крови через 12 мес. систематических ФТ или наблюдения у больных с разным ИМТ, перенесших ОИМ.

Примечание: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ — относительно исходного значения, # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$, ### — $P < 0,001$ — сравнение значений основной (ФТ+) группы vs контрольной группы (ФТ-) среди больных без ожирения (ИМТ <30 кг/м²) или больных с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²); $P < 0,05$ — сравнение больных без ожирения (ИМТ <30 кг/м²) vs больных с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) в пределах каждой из групп (основной или контрольной).

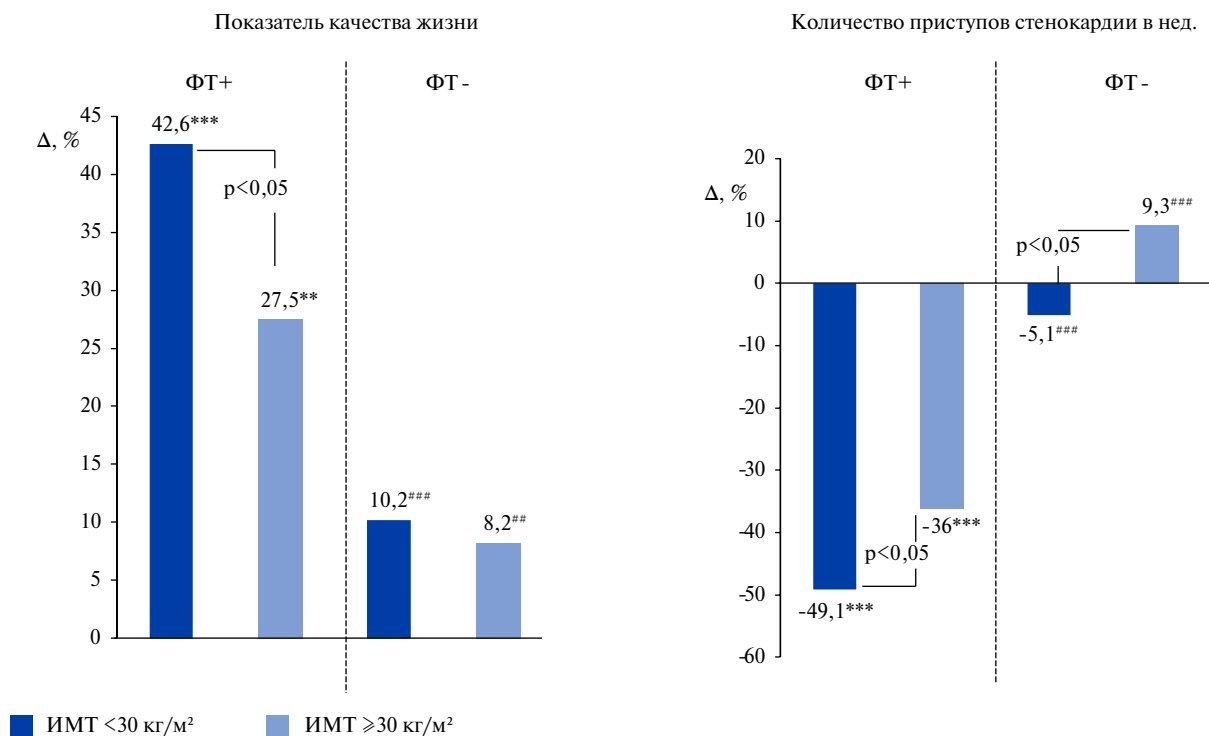


Рис. 3. Изменения (Δ , %) показателя КЖ и количества приступов стенокардии в неделю через 12 мес. систематических ФТ или наблюдения у больных с разным ИМТ, перенесших ОИМ.

Примечание: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ — относительно исходного значения, # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$, ### — $P < 0,001$ — сравнение значений основной (ФТ+) группы vs контрольной группы (ФТ-) среди больных без ожирения (ИМТ <30 кг/м²) или больных с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²); $P < 0,05$ — сравнение больных без ожирения (ИМТ <30 кг/м²) vs больных с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) в пределах каждой из групп (основной или контрольной).

В двух контрольных группах изменений КЖ не произошло.

У тренировавшихся больных с любым ИМТ наблюдалось снижение количества приступов стенокардии, но более выражено в группе без ожирения (рис. 3). При этом у тренировавшихся больных с нормальной массой тела число приступов стенокардии уменьшилось на 54,6% ($p < 0,001$) и с избыточной массой тела — на 43,5% ($p < 0,001$). В контрольных группах к 12 мес. у больных с ожирением регистрировалось достоверно больше приступов стенокардии, чем у больных без ожирения.

Общее количество дней временной нетрудоспособности за год на фоне ФТ у больных без ожирения составляло 162 дня (2,1 дня при пересчете на 1 больного) и с ожирением — 250 дней (3,2 дня на 1 больного), а при отсутствии ФТ — 258 дней (3,3 дня на 1 больного) и 384 дня (4,9 дня на 1 больного), соответственно. Под влиянием ФТ количество дней временной нетрудоспособности сократилось у больных без ожирения на 96 дней (на 1,1 дня на 1 больного, $p < 0,05$) и с ожирением — на 134 дня (на 1,7 дня на 1 больного, $p < 0,05$). При этом у больных с ожирением общее количество дней временной нетрудоспособности превышало таковой параметр больных без ожирения как при сравнении основных групп (на 88 дней или на 1,1 дня на 1 больного), так и контрольных групп (на 126 дней или на 1,6 дня на 1 больного). Общее количество дней временной нетрудоспособности у тренировавшихся больных с ИМТ < 25 кг/м² было 187 дней (2,4 дня на 1 больного) и ИМТ 25,0–29,9 кг/м² — 132 дня (1,7 дней на 1 больного).

Первичная конечная точка фиксировалась через 12 мес. ФТ у больных без ожирения в количестве 2 случаев и с ожирением — в 4 случаях, а в контрольных группах, соответственно, — в 8 и 9 случаях. Число госпитализаций из-за обострения ИБС составляло на фоне ФТ у больных без ожирения — 8 случаев и с ожирением — 11 случаев, а у не тренировавшихся — 8 и 12 случаев, соответственно. Общее количество всех ССС (первичная конечная точка + госпитализация) было на фоне ФТ у больных без ожирения — 10 и с ожирением — 15, в группах контроля 16 и 21, соответственно. Сокращение всех ССС под влиянием годичных ФТ у больных без ожирения (сравнение основной и контрольной групп) произошло на 37,5% ($p < 0,05$) и у больных с ожирения — на 28,6% ($p < 0,05$). Общее число всех ССС у тренировавшихся больных с ИМТ < 25 кг/м² составило 7 событий и с ИМТ 25,0–29,9 кг/м² только 3 события, т.е. было наименьшим.

Обсуждение

В рамках рандомизированного клинического исследования продемонстрировано положительное влияние годичной программы физической реабилита-

ции амбулаторного этапа у больных с любой МТ после перенесенного ОИМ/ЧКВ. В то же время в исследовании были выявлены некоторые особенности в степени выраженности полученных результатов.

Вовлечение в программу ФТ больных с ожирением позволило эффективно контролировать кардиоваскулярные ФР. Так, у больных с ожирением достоверно снизились уровни САД (на 4,2 мм рт.ст.) и ДАД (на 3,1 мм рт.ст.) против их повышения у больных, не участвующих в программе кардиореабилитации. Это согласуется с данными метаанализа, в котором аэробная ФН у малоподвижных людей с ожирением способна снижать САД в среднем на 3,4–7,4 мм рт.ст. и ДАД — на 2,4–5,8 мм рт.ст. [14].

В опубликованных исследованиях у реабилитируемых больных снижение МТ от минимальных до умеренных величин наблюдалось уже к 12–24 нед. [2, 15]. У наших больных с ожирением аэробные ФТ уменьшали ИМТ в среднем на 7,7%, а у больных без ожирения на 3,3%. Степень снижения МТ зависит от уровня тренирующей нагрузки: чем выше этот уровень, тем больше следует ожидать уменьшение ИМТ [16]. Доказано, что потеря МТ на фоне ФТ у больных с избыточной массой тела или ожирением происходит за счет уменьшения количества гормонально-активной белой (висцеральной) жировой ткани при увеличении тощей массы [17]. Если больные после ОИМ не вовлекаются в программы кардиореабилитации, то эффективно контролировать массу тела сложно и можно наблюдать противоположный эффект — её увеличение, как в нашем исследовании.

Участие больных в программах ФТ повышало их повседневную физическую активность в группе с ожирением на 16,5% и более выражено в группе без ожирения (на 32,3%). У не тренировавшихся тучных больных уровень ежедневной физической активности продолжал снижаться. Так как гиподинамия отрицательно влияет на выживаемость больных после ОИМ, следует уделять пристальное внимание увеличению уровня ежедневной физической активности [18].

Положительным моментом ФТ явилось повышение физической работоспособности на фоне лучшей “экономичности работы сердца” и меньших энергозатрат из-за уменьшения гемодинамического ответа на нагрузку и потребности миокарда в кислороде (скоростей прироста ЧСС и ДП). При этом тренирующий эффект у больных без ожирения оказался более выраженным. Клинически сдвиг ишемического порога в сторону его повышения на фоне ФТ выражался урежением приступов стенокардии при бытовой активности у больных с ожирением (на 36%) и в большей степени у больных без ожирения (на 49,1%). Доказано, что регулярные ФТ улучшают функциональную активность эндотелия коронарных артерий на фоне увеличения коронарного резерва

и количества коллатералей (за счет стимулирования ангиогенеза) в миокарде [19]. Такие изменения могут быть заметными уже через 1-3 мес. в зависимости от интенсивности тренировок.

Повышение физической работоспособности, как и снижение количества приступов стенокардии на фоне регулярных ФТ у больных, перенесших ОИМ, имеет большое значение для улучшения выживаемости. Так, на каждое одно стандартное увеличение ($1SD=15\%$) пороговой мощности ФН риск повторного ОИМ в отдаленные сроки снижался на 18% [20]. В нашем исследовании рост мощности нагрузки при ВЭМ-пробе после годичных ФТ составил у больных без ожирения — 47,1% ($p<0,001$) и с ожирением 26,5% ($p<0,001$). Сохранение приступов стенокардии у больных ИБС (данные регистра CLARIFY, The Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease, $n=20400$) способно увеличить риск сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ на 46% и ОИМ на 66% [21].

При отсутствии ФТ, особенно, у тучных больных выполнение прежнего объема физической работы сопровождалось более заметной кислороднозатратной гемодинамической реакцией, клинически проявляемой регистрацией большего числа еженедельных приступов стенокардии.

Регулярные годичные ФТ подтвердили свою способность сдерживать процессы ремоделирования ЛЖ на фоне роста сократительной его функции после ОИМ независимо от исходной массы тела, в отличие от контрольных групп больных.

Регулярная ФТ, вызывая позитивные метаболические изменения в скелетных мышцах и жировой ткани, нивелирует отрицательные эффекты висцерального жира, связанные с высоким кардиометаболическим риском. Это имеет значение для снижения скорости развития ССС и смертности у больных после ОИМ. После завершения годичной физической реабилитации у больных с любым ИМТ достоверно снижались уровни ХС ЛПНП и ТГ на фоне выраженного повышения ХС ЛПВП. О подобных антиатерогенных сдвигах в системе ХС транспорта на фоне потери массы тела и улучшения параметров физической работоспособности вследствие кардиореабилитации/систематических ФТ у больных с ожирением сообщали и другие авторы [2, 22]. Снижение концентрации фибриногена на фоне ФТ у больных с любым ИМТ является благоприятным фактом, поскольку гиперфибриногенемия — маркер процессов тромбообразования и воспаления. В противоположность этому, при неучастии

тучных больных в программах КР наблюдался рост атеротромбогенного потенциала крови.

Средний возраст больных, вошедших в исследование, был трудоспособным, поэтому среди показателей оценки эффективности физической реабилитации был выбран критерий — количество дней временной нетрудоспособности. Вовлечение больных в программу реабилитации, основанную на годичных ФТ, после ОИМ позволяло сократить количество дней временной нетрудоспособности за год при ожирении ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) на 49 дней и без ожирения ($ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$) на 90 дней т.е. в 1,8 раз больше.

У больных с ожирением основной и контрольной групп ССС развивались чаще, чем у больных без ожирения. Участие в годичной программе реабилитации после ОИМ больных без ожирения уменьшало встречаемость всех ССС (первичная конечная точка + госпитализация) в 1,6 раза, а у больных с ожирением — в 1,4 раза. Doimo S, et al. установили, что участие перенесших ОИМ/ЧКВ больных ($n=839$) в программах кардиореабилитации вело к снижению риска развития ССС + госпитализации в 1,7 раза (против не участвующих в ней, $p<0,001$) [23].

Заключение

Программа амбулаторного этапа кардиореабилитации, базирующаяся на регулярных ФТ умеренной интенсивности, продемонстрировала комплексное позитивное влияние на больных с ожирением, перенесших ОИМ. Это доказывает целесообразность более активного вовлечения в реабилитационные программы больных с ожирением, относящихся к категории высокого атеротромбогенного риска. Показано, что при сопутствующем ожирении не удается достигнуть того максимального эффекта от кардиореабилитации, который наблюдался у тренировавшихся больных без ожирения. Так как сопутствующее ожирение может ухудшать реабилитационный прогноз больного, контроль массы тела, как и других кардиоваскулярных ФР, является приоритетной задачей для больных ИБС. Больных с ожирением следует отнести к особой группе, а их реабилитация должна основываться на индивидуальном подходе к выбору тренирующих нагрузок, объем которых увеличивается по мере развития тренирующего эффекта. При этом длительность реабилитационных программ должна быть продолжительной для получения наилучшего клинического эффекта.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:288-98. doi:10.1038/s41574-019-0176-8.
- Savage PD, Lakoski SG, Ades PA. Course of Body Weight From Hospitalization to Exit From Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33:274-80. doi:10.1097/HCR.0b013e31829b6e9f.
- Audelin MC, Savage PD, Ades PA. Changing clinical profile of patients entering cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 1996 to 2006. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. Sep-Oct 2008;28(5):299-306. doi:10.1097/01.HCR.0000336139.48698.26.
- Taylor RS, Dalal H. Impact of cardiac rehabilitation on cardiac mortality. *Eur Heart J — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2018;4:148-9. doi:10.1093/ehjqcco/qcy017.
- Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1914-39. doi:10.1177/2047487316671181.
- Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):1877-86. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.058.
- Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology—working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:1951-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx181.
- Angerås O, Albertsson P, Karason K, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013;34:345-53. doi:10.1093/eurheartj/ehs217.
- Carbone S, Lavie CJ. Disproving the obesity paradox-not. *Eur Heart J*. 2018;39:3672. doi:10.1093/eurheartj/ehy541.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Ekelund U, Ward HA, Norat T, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2015;101:613-21. doi:10.3945/ajcn.114.100065.
- Tiberi M, Piepoli MF. Regular physical activity only associated with low sedentary time increases survival in post myocardial infarction patient. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(1):94-5. doi:10.1177/2047487318811180.
- Aronov DM, Zaitsev VP. Assessment of quality of life of patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2002;42:92-5. (In Russ.) Аронов Д.М., Зайцев В.П. Оценка качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2002;42:92-5.
- Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinez Aguirre-Betolaza A, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIETHA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:343-53. doi:10.1177/2047487317749956.
- Joseph MS, Tincopa MA, Walde P, et al. The Impact of Structured Exercise Programs on Metabolic Syndrome and its Components: A Systematic Review Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2019;12:2395-404. doi:10.2147/DMSO.S211776.
- Bubnova MG, Aronov DM. Clinical effects of a one-year cardiac rehabilitation program using physical training after myocardial infarction in patients of working age with different rehabilitation potentials. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):27-37. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Клинические эффекты годичной программы кардиореабилитации с применением физических тренировок после острого инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста с разным реабилитационным потенциалом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):27-37. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-27-37.
- Pack Q, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, et al. Diagnostic Performance of Weight Loss to Predict Body Fatness Improvement in Cardiac Rehabilitation Patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33:68-76. doi:10.1097/HCR.0b013e31827fe7e3.
- Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:1790-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs111.
- Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary Collateral Growth Induced by Physical Exercise Results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation*. 2016;133:1438-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442.
- Högström G, Nordström A, Nordström P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J*. 2014;35:3133-40. doi:10.1093/eurheartj/ehs257.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. for the Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. Data From the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1651-59. doi:10.1001/jamainternmed.
- Wewege MA, Thom JM, Rye K-A, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;274:162-71. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.002.
- Doimo S, Fabris E, Piepoli M, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2019;40:678-85. doi:10.1093/eurheartj/ehy4176.

Артериальная жесткость как фактор структурно-функционального ремоделирования сердца при ожирении

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Цель. Анализ ассоциации показателей, характеризующих уровень артериальной жесткости, и эхокардиографических критериев ремоделирования сердца у пациентов с абдоминальным ожирением.

Материал и методы. Включено 194 пациента (мужчины в возрасте от 46 до 55 лет, возраст $49,0 \pm 2,3$ лет), без артериальной гипертензии (среднесуточное артериальное давление (АД) $117,5 \pm 5,5/73,0 \pm 4,1$ мм рт.ст.), сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, с абдоминальным ожирением (окружность талии >94 см, индекс массы тела $31,3 \pm 3,5$ кг/м²). Выполнялась оценка липидов, гликемии, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI. Проводили суточное мониторирование АД и показателей артериальной жесткости (скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте, систолического АД в аорте и индекса аугментации), эхокардиографическое исследование.

Результаты. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) выявлена у 14 (7,2%), диастолическая дисфункция ЛЖ — у 36 (18,6%) пациентов. Показана корреляция средней силы для СПВ в аорте и индекса аугментации с индексированными массой миокарда ЛЖ и объемом левого предсердия. Пациенты с «высокой» СПВ в аорте, превышающей значение 75-го перцентиля распределения (8,2 м/с), характеризовались более высокой частотой гипертрофии (18,8% vs 4,9%, $p < 0,01$) и диастолической дисфункции ЛЖ (50,0% vs 12,3%, $p < 0,001$). Пациенты с наличием/отсутствием гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ отличались более высокими значениями среднесуточных СПВ в аорте, индекса аугментации и систолического АД в аорте. Предикторами диастолической дисфункции ЛЖ по данным регрессионного анализа являлись возраст, окружность талии, СПВ в аорте и индекс аугментации.

Заключение. Выявлена взаимосвязь показателей, характеризующих уровень артериальной жесткости, в первую очередь, СПВ в аорте, с эхокардиографическими параметрами структурно-функционального ремоделирования сердца при ожирении. Пациенты с «высокой» СПВ в аорте ($>8,2$ м/с для мужчин в возрасте 46-55 лет) характеризуются более частым наличием гипертрофии и эхокардиографических признаков диастолической дисфункции ЛЖ, а также дилатацией левого предсердия. Данная ассоциация, наиболее вероятно, является

отражением одного из многочисленных звеньев патогенеза сердечной недостаточности и наджелудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ожирением.

Ключевые слова: артериальная жесткость, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, ожирение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент центра постдипломного образования медицинских работников медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drmark1982@mail.ru

АД — артериальное давление, ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СПВ — скорость пульсовой волны.

Рукопись получена 30.10.2019

Рецензия получена 01.12.2019

Принята к публикации 08.12.2019



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Артериальная жесткость как фактор структурно-функционального ремоделирования сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3579. doi:10.15829/1560-4071-2020-5-3579

Arterial stiffness as a factor of structural and functional cardiac remodeling in obesity

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Aim. To analyze the association of parameters characterizing the degree of arterial stiffness and echocardiographic criteria for cardiac remodeling in patients with abdominal obesity.

Material and methods. The study included 194 patients (men aged 46 to 55 years ($49,0 \pm 2,3$ years)), without hypertension (24-hour average blood pressure (BP) $117,5 \pm 5,5/73,0 \pm 4,1$ mmHg), diabetes and cardiovascular diseases, with abdominal obesity (waist circumference >94 cm, body mass index $31,3 \pm 3,5$ kg/m²). Lipids and glucose concentrations were evaluated, and glomerular filtration rate was estimated using the CKD-EPI equation. We conducted 24-hour monitoring of blood pressure and arterial stiffness parameters (aortic pulse wave velocity (PWV), augmentation index (Alx) and systolic BP in the aorta), and echocardiography.

Results. Left ventricular (LV) hypertrophy was detected in 14 (7,2%) patients, LV diastolic dysfunction — in 36 (18,6%) patients. The correlation of the average aortic PWV and the Alx with the LV mass index and the left atrial volume was shown. Patients with a high aortic PWV exceeding the 75th percentile of distribution (8,2 m/s) were characterized by a higher incidence of hypertrophy (18,8% vs 4,9%,

$p < 0,01$) and LV diastolic dysfunction (50,0% vs 12,3%, $p < 0,001$). Patients with/without LV hypertrophy and diastolic dysfunction were characterized by higher values of average 24-hour aortic PWV, Alx and systolic BP in the aorta. According to the regression analysis, the predictors of LV diastolic dysfunction were age, waist circumference, aortic PWV, and Alx.

Conclusion. The relationship of parameters characterizing the degree of arterial stiffness, primarily, aortic PWV and echocardiographic parameters of the structural and functional cardiac remodeling in obese patients was revealed. Patients with a high aortic PWV ($>8,2$ m/s for men aged 46-55 years) are characterized by a higher prevalence of LV hypertrophy and diastolic dysfunction, as well as left atrial dilatation. This association is probably a reflection of one of the many pathogenesis links of HF and supraventricular cardiac arrhythmias in obese patients.

Key words: arterial stiffness, left ventricular hypertrophy, left ventricle diastolic dysfunction, obesity.

Relationships and Activities: not.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382.

Received: 30.19.2019 Revision Received: 01.12.2019 Accepted: 08.12.2019

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu. Arterial stiffness as a factor of structural and functional cardiac remodeling in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3579. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-5-3579

Многочисленные метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические нарушения при ожирении, причем даже в отсутствие ассоциированных заболеваний и состояний, приводят к развитию структурно-функционального ремоделирования сердца, проявляющегося различными паттернами, в т.ч. концентрической гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), дилатацией левого предсердия (ЛП), нарушением диастолической и систолической функции ЛЖ [1].

Разнообразные патофизиологические механизмы данной ассоциации становятся объектом различных исследований, результаты которых продемонстрировали главенствующее значение абдоминального висцерального и эктопического (эпикардального) ожирения [2, 3], гиперактивации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, селективной лептин- и инсулинорезистентности [3, 4], хронического воспаления вследствие повышенной секреции провоспалительных адипоцитокинов, гиперсекреции неприлизина, приводящей к более интенсивному клиренсу циркулирующих натрийуретических пептидов [5], снижения уровня адипонектина и развития адипонектинорезистентности [6].

Кроме того, в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца, несомненно, имеют значение и механизмы, связанные с влиянием повышенной артериальной жесткости [7]. В настоящее время уточняются патофизиологические основы ее формирования, среди которых основное значение приобретают дисфункция гладкомышечных клеток и нарушение их соотношения с объемом экстрацеллюлярного матрикса [8].

“Золотым стандартом” оценки артериальной жесткости в настоящее время стало определение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ) [9]. Альтернативным показателем, характеризующимся высоким уровнем корреляции с каротидно-фemorальной СПВ, способ диагностики которого отличается большей простотой в использовании, является СПВ в аорте, вычисляемая по времени распространения отраженной волны [10]. Кроме того, увеличение индекса аугментации, а также уровня центрального артериального давления (АД) может косвенно свидетельствовать о повышенной жесткости сосудистой стенки [11].

При ожирении наблюдается ускорение ремоделирования крупных эластических артерий по сравнению с процессами, происходящими при “нормальном” старении, основой этиопатогенеза которого

становятся дисфункциональная висцеральная жировая ткань и дисадипокинемия [12]. Нами также была продемонстрирована взаимосвязь висцерального ожирения, верифицируемого на основании пороговой величины эхокардиографически определяемой толщины эпикардального жира, и показателей, характеризующих артериальную жесткость [13].

Целью данного исследования стал анализ ассоциации показателей, характеризующих уровень артериальной жесткости, и эхокардиографических критериев ремоделирования сердца у пациентов с абдоминальным ожирением.

Материал и методы

Исследование выполнено по стандартам надлежащей клинической практики, в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Включено 194 пациента (мужчины в возрасте от 46 до 55 лет, возраст $49,0 \pm 2,3$ лет), без артериальной гипертензии (среднесуточное АД $117,5 \pm 5,5/73,0 \pm 4,1$ мм рт.ст.), сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, с абдоминальным ожирением (окружность талии >94 см, индекс массы тела $31,3 \pm 3,5$ кг/м²). Пациенты не получали какие-либо гипотензивные, липидснижающие и антидиабетические лекарственные препараты.

Выполнялась оценка липидов, уровней гликемии, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ на основании определения креатинина крови. Проводили суточное мониторирование АД и показателей артериальной жесткости (СПВ в аорте, систолического АД в аорте и индекса аугментации) (монитор BPlab “МнСДП-3”, программное обеспечение Vasotens 24, ООО “Петр Телегин”, Россия), эхокардиографическое исследование (аппарат “Logiq 5P Premium”, General Electric, США).

Массу миокарда ЛЖ рассчитывали формулой, предложенной Американским эхокардиографическим обществом (ASE), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ — путем деления массы миокарда ЛЖ на рост (в метрах) в степени 2,7. Гипертрофией ЛЖ считали величину ИММ ЛЖ ≥ 50 г/м^{2,7} [14]. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ рассчитывали, как отношение суммы толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ к конечно-диасто-

лическому размеру ЛЖ. Объем ЛП вычисляли моделью “эллипсоида”, в последующем индексировали к площади поверхности тела и к росту (в метрах) в степени 2,7. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали с использованием импульсно-волнового и тканевого доплера. Рассчитывали усредненную раннюю диастолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ, скорость раннего диастолического трансмитрального потока и их соотношение, максимальную скорость трикуспидальной регургитации, время замедления пика Е трансмитрального диастолического потока и соотношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ. Диастолическую дисфункцию ЛЖ верифицировали на основании совместных рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации 2016г [15].

Статистическую обработку данных проводили программами Statistica 10, SPSS 22. Принимая во внимание нормальный тип распределения, показатели представлены как средняя арифметическая и стандартное отклонение, а также в виде частот. Выполняли корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) и определением его значимости по критерию t. Сопоставимость групп анализировали двусторонним t-критерием Стьюдента и критерием χ^2 Пирсона. Применяли метод бинарной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. Пороговый уровень статистической значимости (p) выбран 0,05.

Таблица 1

Основные характеристики исследуемой группы пациентов

Характеристика	Значение
Возраст, лет	49,0±2,3
Индекс массы тела, кг/м ²	31,3±3,5
Индекс массы тела ≥30 кг/м ² , %	63,9
Индекс массы тела 25-29,9 кг/м ² , %	36,1
Окружность талии, см	104,8±7,3
Предиабет, %	14,4
Нарушение липидного обмена, %	93,8
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	117,5±5,5
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	73,0±4,1
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ^{2,7}	40,8±7,0
Гипертрофия ЛЖ, %	7,2
Объем ЛП, мл	44,6±7,3
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	21,5±3,2
Индексированный объем ЛП, мл/м ^{2,7}	10,2±1,9
Диастолическая дисфункция ЛЖ, %	18,6
Скорость пульсовой волны в аорте, м/с	7,4±0,8
Среднесуточное САД в аорте, мм рт.ст.	107,7±5,3
Среднесуточный индекс аугментации, %	-33,6±16,8

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, САД — систолическое артериальное давление.

Результаты

В таблице 1 представлены основные характеристики изучаемой выборки. Нарушение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глюкозе выявлены у 28 пациентов (49,4%), различные варианты дислипидемии — в 182 (93,8%) случаях.

Среднесуточные СПВ в аорте, систолическое АД в аорте и индекс аугментации составили 7,4±0,8 м/с, 107,7±5,3 мм рт.ст. и -33,6±16,8%, соответственно. Рассчитано значение СПВ в аорте, соответствующее величине 75-го перцентиля распределения, которое оказалось равным 8,2 м/с. ИММ ЛЖ, объем и индексированный объем ЛП составили 40,8±7,0 г/м^{2,7}, 44,6±7,3 мл и 21,5±3,2 мл/м² (10,2±1,9 мл/м^{2,7}), соответственно. Гипертрофия ЛЖ верифицирована у 14 (7,2%) пациентов. Фракция выброса ЛЖ (по методу Симпсона) превышала 60% у всех пациентов, диастолическая дисфункция ЛЖ была выявлена в 36 (18,6%) случаях.

Для оценки наличия и выраженности корреляционных взаимосвязей показателей артериальной жесткости и эхокардиографических параметров ремоделирования сердца выполнен корреляцион-

Таблица 2

Эхокардиографические параметры структурно-функционального ремоделирования сердца в зависимости от наличия “высокой” величины скорости пульсовой волны в аорте

Параметр	СПВ в аорте >8,2 м/с (n=32)	СПВ в аорте ≤8,2 м/с (n=162)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ^{2,7}	45,1±7,0**	39,9±6,7**
Индекс относительной толщины ЛЖ	0,42±0,03*	0,40±0,04*
Гипертрофия ЛЖ, %	18,8*	4,9*
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	23,1±3,0*	21,2±3,1*
Индексированный объем ЛП, мл/м ^{2,7}	11,0±1,9*	10,0±1,9*
Диастолическая дисфункция ЛЖ, %	50,0**	12,3**

Примечание: * — p<0,01, ** — p<0,001.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СПВ — скорость пульсовой волны.

Таблица 3

**Показатели артериальной жесткости в подгруппах пациентов
с наличием/отсутствием гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ**

Показатель	ГЛЖ + (n=14)	ГЛЖ - (n=180)	ДД ЛЖ + (n=36)	ДД ЛЖ - (n=158)
Среднесуточная СПВ _{ао} , м/с	8,1±0,2***	7,3±0,8***	8,0±0,5***	7,2±0,7***
Среднесуточное САД _{ао} , мм рт.ст.	110,9±3,4**	107,4±5,3**	110,3±4,1***	107,1±5,3***
Среднесуточный индекс аугментации, %	-22,4±22,0*	-34,5±16,5*	-21,7±16,7**	-36,3±15,7**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, САД_{ао} — систолическое артериальное давление в аорте, СПВ_{ао} — скорость пульсовой волны в аорте.

Таблица 4

**Значения коэффициентов регрессионного уравнения
прогностической оценки наличия диастолической дисфункции ЛЖ**

Предиктор	Нестандартизованный коэффициент	Стандартизованный коэффициент	p
Возраст	0,263	0,101	<0,01
Окружность талии	0,068	0,034	<0,05
СПВ в аорте	1,427	0,384	<0,001
Индекс аугментации	0,03	0,015	<0,05
Константа	-31,74	7,469	<0,001

Сокращение: СПВ — скорость пульсовой волны.

ный анализ. Коэффициент линейной корреляции Пирсона (r) для СПВ в аорте с ИММ ЛЖ и индексированным объемом ЛП ($\text{мл/м}^{2,7}$) составил 0,32 ($p < 0,001$) и 0,31 ($p < 0,001$), для систолического АД в аорте — 0,20 ($p < 0,01$) и 0,15 ($p < 0,05$), для индекса аугментации — 0,31 ($p < 0,001$) и 0,49 ($p < 0,001$), соответственно.

Как показано в таблице 2, пациенты с “высокой” величиной СПВ в аорте, превышающей значение 75-го перцентиля распределения ($n=32$), характеризовались более высоким ИММ ЛЖ ($45,1 \pm 7,0 \text{ г/м}^{2,7}$ vs $39,9 \pm 6,7 \text{ г/м}^{2,7}$, $p < 0,001$), индексом относительной толщины стенок ЛЖ ($0,42 \pm 0,03$ vs $0,40 \pm 0,04$, $p < 0,01$), индексированным объемом ЛП ($23,1 \pm 3,0 \text{ мл/м}^2$ vs $21,2 \pm 3,1 \text{ мл/м}^2$, $p < 0,01$; $11,0 \pm 1,9 \text{ мл/м}^{2,7}$ vs $10,0 \pm 1,9 \text{ мл/м}^{2,7}$, $p < 0,01$). В данной подгруппе выявлена более высокая частота гипертрофии ЛЖ (18,8% vs 4,9%, $p < 0,01$) и эхокардиографических признаков диастолической дисфункции ЛЖ (50,0% vs 12,3%, $p < 0,001$).

Нами был проведен сравнительный анализ показателей артериальной жесткости в подгруппах с наличием/отсутствием гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 3). Пациентов, имеющих гипертрофию ЛЖ, отличали более высокие величины среднесуточной СПВ в аорте ($8,1 \pm 0,2 \text{ м/с}$ vs $7,3 \pm 0,8 \text{ м/с}$, $p < 0,001$), среднесуточного индекса аугментации ($-22,4 \pm 22,0\%$ vs $-34,5 \pm 16,5\%$, $p < 0,05$) и среднесуточного систолического АД в аорте ($110,9 \pm 3,4 \text{ мм рт.ст.}$ vs $107,4 \pm 5,3 \text{ мм рт.ст.}$, $p < 0,01$). Аналогичная ситуация прослеживалась в случае наличия/отсутствия диастолической дисфункции ЛЖ: $8,0 \pm 0,5 \text{ м/с}$ vs $7,2 \pm 0,7 \text{ м/с}$

($p < 0,001$), $-21,7 \pm 16,7\%$ vs $-36,3 \pm 15,7\%$ ($p < 0,01$) и $110,3 \pm 4,1 \text{ мм рт.ст.}$ vs $107,1 \pm 5,3 \text{ мм рт.ст.}$ ($p < 0,001$), соответственно.

Вероятность выявления при эхокардиографии у пациента с абдоминальным ожирением диастолической дисфункции ЛЖ была оценена методом бинарного логистического регрессионного анализа. В качестве предикторов изучались клинико-лабораторные данные и показатели бифункционального суточного мониторингирования АД, в том числе уровни систолического и диастолического АД, СПВ в аорте, индекса аугментации и систолического АД в аорте (табл. 4). Компонентами математической модели (общий процент верных классификаций 87,2%) стали возраст, окружность талии, СПВ в аорте и индекс аугментации: $-31,74 + 0,263 \cdot \text{возраст} + 0,068 \cdot \text{окружность талии} + 1,427 \cdot \text{СПВ в аорте} + 0,03 \cdot \text{индекс аугментации}$. При этом СПВ в аорте отличалась наибольшим стандартизованным коэффициентом регрессии (0,384, $p < 0,001$). Уровень значимости теста согласия Хосмера-Лемешоу составил 0,76, что говорит о сопоставимости с реальными данными.

Обсуждение

Данными различных эпидемиологических исследований и их метаанализов подтверждена независимая от других факторов роль ожирения в патогенезе кардиального ремоделирования и сердечной недостаточности, а на основании результатов экспериментальных и клинических работ выявлены многочисленные этиопатогенетические механизмы, лежащие

в их основе [1, 3]. Появляется все больше доказательств наличия при висцеральном ожирении состояния нарушенного функционального равновесия ключевых нейрогуморальных систем организма, которое становится в последующем основой развития кардиальной патологии [5].

В данное исследование для оценки ассоциации показателей артериальной жесткости и эхокардиографических параметров мы целенаправленно включили пациентов с ожирением без артериальной гипертензии, сахарного диабета и какой-либо сердечно-сосудистой патологии, чтобы максимально возможно исключить из этиопатогенеза нарушений структуры и функции сердца вклад сопутствующих состояний и заболеваний. При этом в 7,2% и 18,6% случаев была выявлена гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ, что еще раз, наиболее вероятно, подчеркивает самостоятельное значение ожирения в их развитии.

С высокой уверенностью можно предполагать общность патофизиологических механизмов, обуславливающих происходящие при ожирении процессы кардиального и сосудистого ремоделирования. Отражением последних становятся аномально высокие показатели артериальной жесткости. Вместе с тем, развивающееся изменение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки становится уже самостоятельным звеном патогенеза дальнейшего кардиального ремоделирования.

В наших работах мы неоднократно проводили анализ взаимосвязи ожирения, верифицируемого на основании различных критериев, в том числе и эктопического (эпикардального) висцерального ожирения, с показателями артериальной жесткости, которые также рассматривали и в качестве возможного прогностического инструмента при верификации ожирения высокого кардиометаболического риска [12, 13].

В данном исследовании мы продемонстрировали наличие ассоциации параметров сосудистого и кардиального ремоделирования у пациентов с ожирением. Проведенный корреляционный анализ выявил среднюю по величине коэффициента корреляцию

для показателей СПВ в аорте и индекса аугментации с индексированной массой миокарда ЛЖ и объемом ЛП. Было показано, что пациенты с “высоким” значением СПВ в аорте отличаются более частым выявлением гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, причем и ремоделирование, и гипертрофия ЛЖ носят концентрический характер. Результаты бинарного логистического регрессионного анализа показали главенствующую роль показателей артериальной жесткости в оценке вероятности наличия у пациента с абдоминальным ожирением эхокардиографических признаков диастолической дисфункции ЛЖ.

Полученные данные позволяют говорить о показателях артериальной жесткости, как о возможном дополнительном предикторе, расширяющем показания для последующего эхокардиографического исследования. Вместе с тем, понимание этиопатогенеза нарушений структуры и функции сердца при ожирении позволит выработать комплекс как фармакологических, так и немедикаментозных методов профилактики развития и прогрессирования кардиальной патологии.

Заключение

Выявлена взаимосвязь показателей, характеризующих уровень артериальной жесткости, в первую очередь, СПВ в аорте, с эхокардиографическими параметрами структурно-функционального ремоделирования сердца при ожирении. Пациенты с “высоким” значением СПВ в аорте ($>8,2$ м/с для мужчин в возрасте 46-55 лет) характеризуются более частым наличием гипертрофии и эхокардиографических признаков диастолической дисфункции ЛЖ, а также дилатацией ЛП. Данная ассоциация, наиболее вероятно, является отражением одного из многочисленных звеньев патогенеза сердечной недостаточности и наджелудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ожирением.

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

Литература/References

1. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA, et al. Heart morphology, structure, and function in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4:93-9. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2012;4:93-9. doi:10.15829/1560-4071-2012-4-93-99.
2. Neeland I, Gupta S, Ayers C, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):800-7. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000532.
3. Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, et al. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):81-6. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В. и др. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):81-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.
4. Faulkner J, Bruder-Nascimento T, Belin de Chantemèle E. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(2):63-9. doi:10.1097/MNH.0000000000000384.
5. Packer M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. *Circulation*. 2018;137(15):1614-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474.
6. Engin A. Adiponectin-resistance in obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:415-41. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_18.
7. Nilsson P. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging. *Aging Dis*. 2014;5(2):109-13. doi:10.14336/AD.2014.0500109.
8. Lacolley P, Regnault V, Avolio A. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects. *Cardiovascular Research*. 2018;114(4):513-28. doi:10.1093/cvr/cvy009.
9. Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertension*. 2012;30(3):445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
10. Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2013;6:11-5. doi:10.2147/MDER.S42082.
11. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
12. Pérez L, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F et al. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol*. 2016;594(12):3187-207. doi:10.1113/JP271691.
13. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia*. 2016;2(56):52-6. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология*. 2016;2(56):52-6. doi:10.18565/cardio.2016.2.52-56.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.

Оценка неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса при помощи количественной перфузионной сонографии с контрастным усилениемЕрмакова О.А.¹, Умнов И.Н.¹, Бобров А.Л.^{2,3}, Китаев К.В.², Чирский В.С.², Пламинский Д.Ю.²**Цель.** Оценка возможностей применения количественной контрастной перфузионной сонографии атеросклеротических бляшек сонных артерий (СА).**Материал и методы.** Обследованы 5 мужчин и 1 женщина (59-76 лет, медиана 72) с симптомным атеросклеротическим поражением коронарного синуса. Критерии включения: перенесённый ишемический инсульт в каротидном бассейне, соответствующем атеросклеротическому поражению (NASCET $\geq 60\%$) внутренней СА. Выполнялись контрастное ультразвуковое исследование СА с оценкой перфузии атеросклеротической бляшки; эндартериектомию зоны поражения; патоморфологическое исследование удалённой бляшки с расчётом удельной плотности неоваскуляризованных сосудов, суммарного числа неососудов диаметром < 40 мкм. Неоваскуляризация оценивалась при помощи контрастной количественной сонографии через 20 сек после инфузии 1 мл Соновью (Bracco, Italy), последующего нанесения "flash" с целью полного разрушения пузырьков контраста и последующего их восполнения в просвете артерии и сосудистой сети бляшки. Анализ динамики интенсивности ультразвукового сигнала в толще атеросклеротической бляшки осуществлялся путём построения кривых интенсивности ультразвукового сигнала (дБ)/время (сек) по трём сегментам сечения длиной оси внутренней СА. Автоматический расчёт динамики изменения интенсивности учитывал значения параметра в изучаемых областях интереса в течение 20 сек после "flash". Регистрировались расчётные коэффициенты (A, B, β) экспоненциального уравнения для трёх атеросклеротических сегментов.**Результаты.** Проведена оценка перфузии и состояния неоваскуляризации в 27 сегментах атеросклеротических бляшек. Исследованы корреляционные связи между ультразвуковыми параметрами перфузии толщи бляшки и выраженностью неоваскуляризации по данным гистологического исследования материала, изъятых в ходе эндартериектомии. Выявлены значимые корреляционные связи коэффициента β экспоненциальной кривой зависимости акустической интенсивности сигнала от времени и гистологических показателей, характеризующих распространённость "молодых" сосудов (< 40 мкм) в толще атеросклеротической бляшки. Коэффициент Spearman R для удельной плотности неососудов составил 0,54; для числа неососудов диаметром < 40 мкм составил -0,66; $p < 0,01$.**Заключение.** Диагностика неоваскуляризации атеросклеротических бляшек крупных артерий приобретает возможность количественной оценки, оценивая не только факт наличия неососудов, но и интенсивность перфузии в них. Новый подход приходит на смену качественным и полуколичественным методам в подсчёте числа сосудов *in vivo*.**Ключевые слова:** каротидный стеноз, перфузия, неоваскуляризация, количественный анализ.**Отношения и деятельность:** нет.¹ООО Европейский институт здоровья семьи, Санкт-Петербург; ²ФГБ ВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; ³ФГБ ОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ермакова О.А. — врач невролог, ORCID: 0000-0002-6827-8573, Умнов И.Н. — зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0000-0002-4247-3522, Бобров А.Л.* — д.м.н., преподаватель кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-6792-7033, ResearcherID G-1555-2013, Китаев К.В. — к.м.н., начальник отделения сосудистой хирургии первой клиники (хирургии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0002-3244-9561, Чирский В.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ORCID: 0000-0002-8336-1981, ResearcherID J-7453-2013, Пламинский Д.Ю. — клинический ординатор кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-0368-4260.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): andreybobrov@me.com

СА — сонная артерия.

Рукопись получена 04.04.2020**Рецензия получена** 06.05.2020**Принята к публикации** 13.05.2020**Для цитирования:** Ермакова О.А., Умнов И.Н., Бобров А.Л., Китаев К.В., Чирский В.С., Пламинский Д.Ю. Оценка неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса при помощи количественной перфузионной сонографии с контрастным усилением. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3825. doi:10.15829/1560-4071-2020-3825**Assessment of neovascularization in atherosclerotic carotid sinus plaques using quantitative contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging**Ermakova O.A.¹, Umnov I.N.¹, Bobrov A.L.^{2,3}, Kitaichev K.V.², Chirsky V.S.², Plaminsky D.Yu.²**Aim.** To assess the prospects of using quantitative contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging of atherosclerotic carotid sinus plaques.**Material and methods.** The study included 5 men and 1 woman (59-76 years old, median 72) with symptomatic coronary sinus atherosclerosis. The inclusion criterion was history of ischemic stroke due to internal carotid artery lesion (NASCET $\geq 60\%$). We performed contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging of the carotid arteries, endarterectomy, studying pathomorphology of the removed plaque with the calculation of the neovascular density and the total number of neovessels with a diameter < 40 μ m. Neovascularization was assessed by quantitative contrast-enhanced ultrasound 20 seconds after the 1 ml infusion of Sonovia (Bracco, Italy)and subsequent application of the flash. The analysis of dynamics of ultrasonic signal intensity in the atherosclerotic plaque was carried out by creating the curves of the ultrasonic signal intensity (дБ)/time (s) over 3 segments of the cross section of the internal carotid artery long axis. The automatic calculation of the intensity dynamics took into account the parameter values in the studied areas within 20 s after the flash. The calculated coefficients (A, B, β) of the exponential equation for 3 atherosclerotic segments were recorded.**Results.** Perfusion and neovascularization were assessed in 27 segments of atherosclerotic plaques. The correlation relationships between the ultrasonic parameters of plaque perfusion and the severity of neovascularization were assessed

according to the histological data. Significant correlations of the exponential curve coefficient β and histological parameters characterizing the prevalence of "young" vessels (<40 microns) in the atherosclerotic plaque were revealed. Spearman's R for the density of neovessels was 0,54; for the number of neovessels with a diameter <40 μm — -0,66 ($p < 0,01$).

Conclusion. Diagnosis of atherosclerotic plaque neovascularization becomes possible to quantify, assessing not only the presence of neovascular vessels, but also the perfusion intensity. The novel approach replaces the qualitative and semi-quantitative method for calculating the number of carotid plaques neovessels *in vivo*.

Key words: carotid stenosis, perfusion, neovascularization, quantitative analysis.

Relationships and Activities: not.

¹LLC European Institute for Family Health, St. Petersburg; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; ³First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Ermakova O.A. ORCID: 0000-0002-6827-8573, Umnov I.N. ORCID: 0000-0002-4247-3522, Bobrov A.L.* ORCID: 0000-0002-6792-7033, ResearcherID: G-1555-2013, Kitaichev K.V. ORCID: 0000-0002-3244-9561, Chirsky V.S. ORCID: 0000-0002-8336-1981, ResearcherID: J-7453-2013, Plaminsky D.Yu. ORCID: 0000-0003-0368-4260.

Received: 04.04.2020 **Revision Received:** 06.05.2020 **Accepted:** 13.05.2020

For citation: Ermakova O.A., Umnov I.N., Bobrov A.L., Kitaichev K.V., Chirsky V.S., Plaminsky D.Yu. Assessment of neovascularization in atherosclerotic carotid sinus plaques using quantitative contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3825. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3825

Представление о том, что сосудистая сеть (*vasa vasorum*, лат.) участвует в патофизиологии атеросклероза, восходит к работам W. Köester (1876) и M. Winternitz (1938), которые показали, что атеросклеротические сегменты коронарных артерий представляют собой богатую сосудистую сеть, простирающуюся от адвентиции до интимы [1, 2]. По мере прогрессирования атеросклероза снижение диффузии кислорода уменьшает поступление питательных веществ в артериальную стенку. Реактивная физиологическая компенсация вызывает утолщение комплекса интима-медиа, превышающее порог диффузии кислорода, вызывая ишемию, активирующую непрерывное высвобождение ангиогенных факторов роста [3]. Отсутствие перicytот в новообразованных сосудах сопровождается диффузией потенциально вредных компонентов плазмы (окисленного холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы, конечных продуктов позднего гликирования, воспалительных клеток) во внеклеточный матрикс интимы, увеличивающий объем атеросклеротической бляшки [4].

Отложение компонентов плазмы еще больше снижает диффузию кислорода сосудистой стенки, вызывая продолжающийся рост ангиогенеза. В конечном итоге бляшка окутывается развитой адвентициальной сосудистой оболочкой. Неоваскуляризация внутри бляшек становится признаком симптомного атеросклероза [5]. Новообразованные капилляры сосудистой стенки (неососуды) выявляются уже в бляшках II типа. Они берут свое начало преимущественно из адвентиции, реже из просвета основного сосуда; распространение сосудов до толщины интимы является признаком патологического сосудистого образования и сопровождается повышением риска изъязвления бляшки, клинически симптомным течением заболевания [6]. Прорастание микрососудов в тело бляшки, с одной стороны, является признаком развития репаративных процессов, уплотняющих её структуру; с другой стороны, появление сосудистой сети

в поверхностном слое бляшки дестабилизирует её поверхность, повышает риск её изъязвления и разрыва [7].

Прямая и косвенная оценка перфузии (кровоснабжения) сосудистой стенки, а также непосредственная визуализация неососудов может позволить оценить ответ на антиатеросклеротическую терапию, улучшить стратификацию риска заболевания. Представляется три уровня оценки кровотока внутри атеросклеротически поражённой сосудистой стенки: сосудистый, интерстициальный и клеточный. Сосудистый уровень (кровоток, дошедший до уровня новообразованной сосудистой сети) может оцениваться при помощи оптической когерентной томографии; ультразвукового исследования (сонографии) с контрастным усилением. Интерстициальный уровень перфузии (кровоток, прошедший через эндотелий капилляров и поступающий в межклеточное пространство и соединительную ткань) возможен для изучения при помощи контрастной магнитно-резонансной томографии. Клеточная перфузия характеризуется выраженностью обменных процессов между капилляром и структурными компонентами бляшки. Методов, изучающих клеточный уровень перфузии атеросклеротических бляшек, в настоящее время не существует. Сонография с контрастным усилением представляется наиболее доступным и неинвазивным методом изучения состояния перфузии атеросклеротических бляшек аорты и магистральных артерий.

Целью нашего исследования явилась оценка возможностей применения количественной перфузионной контрастной сонографии атеросклеротических бляшек каротидного синуса.

Материал и методы

Выполнено пилотное открытое неконтролируемое обследование 1 женщины и 5 мужчин (59-76 лет, медиана 74 года) с симптомным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением бифур-

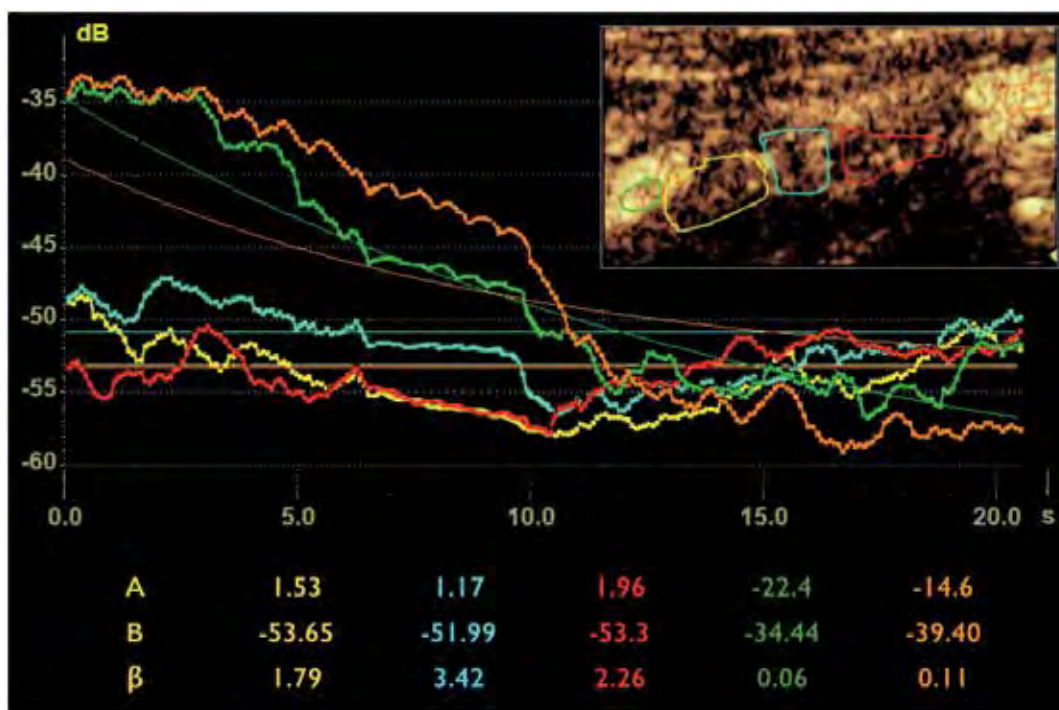


Рис. 1. Пример результата TIC-анализа у пациента М. с симптомным гемодинамически значимым стенозом правой внутренней СА.

Примечание: вверху справа представлена сканограмма продольного сечения внутренней сонной артерии в момент проведения контрастного исследования. Выделены 5 секторов оценки акустической интенсивности сигнала. Оранжевый и зелёный секторы соответствуют проксимальному и дистальному просветам внутренней СА. Красный, бирюзовый и жёлтый секторы соответствуют проксимальной, средней и дистальной частям атеросклеротической бляшки. В центре представлены графики динамики акустической интенсивности сигнала от оцениваемых сегментов в течение 20 сек после “flash”. Цвета кривых соответствуют цветам сегментов, представленных на сканограмме. Тонкие кривые — моделирование экспоненциальной зависимости динамики акустической интенсивности сигнала от оцениваемых сегментов того же цвета. Снизу представлены коэффициенты уравнения экспоненциальной зависимости для каждого из 5 оцениваемых сегментов. (Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.)

кации общей и внутренней сонной артерий (СА). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения, письменное информированное согласие получено от всех обследуемых. Критериями включения послужили: перенесённый более чем за 6 мес. до обследования ишемический инсульт в каротидном бассейне, соответствующем значимому атеросклеротическому поражению (NASCET $\geq 60\%$) внутренней СА. Всем обследуемым выполнялось контрастное ультразвуковое исследование СА (на аппарате GE Logiq E9, США; датчик 9L) с расчётом выраженности стенозирования просвета внутренней СА по методике NASCET с оценкой сдвига доплеровского спектра частот в стенозированной внутренней СА [8]; изучался характер перфузии атеросклеротической бляшки.

Количественная оценка перфузии атеросклеротической бляшки выполнялась путём динамической оценки тканевой интенсивности ультразвукового сигнала от толщи бляшки на фоне внутривенного болюсного введения 1 мл ультразвукового контрастного препарата Соновью (Враско, Италия) с последующим болюсным введением 5 мл раствора натрия хлорида 0,9%. Эхолокация производилась путём

выведения сечения внутренней СА длинной оси в области всей бляшки, а также в проксимальной и дистальной зонах сосуда свободных от атеросклеротического поражения шириной не менее 5 мм каждая. Запись видеоклипов осуществлялась после адекватного наполнения просвета сосуда ультразвуковым контрастом, оцениваемым как появление гомогенного эхопозитивного “прокрашивания” во всей полости внутренней СА. Перфузия толщи бляшки, дистального и проксимального сегментов просвета внутренней СА оценивалась после нанесения серии высоко-энергетических ультразвуковых импульсов (“flash”, 20 вспышек в течение 1 сек) разрушающих микропузырьки от введенного контрастного вещества с последующей визуализацией просвета сосуда и оценкой восполнения пузырьков в течение 20 сек после “flash” с частотой 10 измерений/сек. Все измерения осуществлялись в автоматическом режиме после выделения 5 зон измерения: центральной зоны атеросклеротической бляшки, соответствующей максимальной зоне стеноза и составлявшей ~30-40% её сечения; проксимальной и дистальной зон, соответствующим оставшимся 60-70% сечения бляшки в сумме; окружности диамет-

ром 3 мм в просвете общей или внутренней СА проксимальнее начала атеросклеротического сужения на 1-3 мм; аналогичной окружности в просвете внутренней СА дистальнее окончания атеросклеротического сужения на 1-3 мм. Количественный подсчёт интенсивности ультразвукового сигнала из указанных 5 зон осуществлялся при помощи специализированного программного обеспечения для проведения ТИС-анализа (tissue intensive curve).

Встроенное в ультразвуковой аппарат программное обеспечение автоматически анализировало динамику интенсивности ультразвукового сигнала из указанных зон СА и выстраивало точечные диаграммы динамики показателя акустической интенсивности сигнала до и после нанесения “flash” для каждого анализируемого сегмента. Дополнительно рассчитывалось экспоненциальное уравнение зависимости оцениваемого параметра в зависимости от времени, выстраивалась кривая динамики показателя интенсивности ультразвукового сигнала в течение 20 сек после нанесения “flash”. Экспоненциальное уравнение представлялось следующей зависимостью: $y = A(1 - e^{-\beta t}) + B$, где y — акустическая интенсивность сигнала; t — время; A , B , β — коэффициенты экспоненциального уравнения. Для последующего анализа регистрировались расчётные коэффициенты (A , B , β) экспоненциального уравнения кривой динамики акустической интенсивности сигнала в течение 20 сек для трёх атеросклеротических сегментов, проксимальной и дистальной зон просвета СА. Для каждой серии измерений данные представлялись в графическом виде в виде 5 кривых динамики акустической интенсивности. Коэффициенты полученных уравнений для каждого из анализируемых сегментов приводились в таблице сканограммы ниже полученных кривых (рис. 1). Оценка динамики акустической интенсивности сигнала из проксимального и дистального участков просвета СА проводилась для визуального сопоставления с данными от сегментов атеросклеротических бляшек, в последующем статистическом анализе они не учитывались.

У трёх пациентов в ходе ультразвукового исследования выявлены циркулярные атеросклеротические бляшки внутренней СА. У двух пациентов диагностирована бляшка задней стенки, у одного — передней стенки внутренней СА. В случае выявления циркулярного поражения анализу перфузии подвергались передняя и задняя части бляшки в центральном, проксимальном и дистальном отделах.

В течение 2 нед. после обследования каждому пациенту выполнена классическая эндартериэктомия в зоне поражения. Проведено патоморфологическое исследование удалённых атеросклеротических бляшек с оценкой выраженности неоваскуляризации в поперечных срезах на 3 уровнях (дистальном, центральном и проксимальном) в виде расчёта 2 парамет-

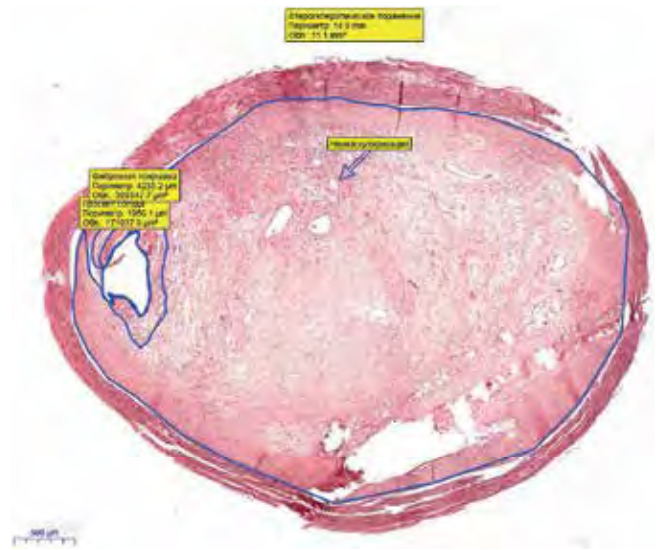


Рис. 2. Патоморфологическое исследование атеросклеротической бляшки пациента М. с симптомным гемодинамически значимым стенозом правой внутренней СА.

Примечание: величина удельной плотности всех неососудов в данном сечении составила $84782 \text{ мкм}^2/\text{см}^2$. В численном отношении преобладают сосуды диаметром $<40 \text{ мкм}$; их число в сечении составило 97 против 24 для сосудов диаметром $\geq 40 \text{ мкм}$. В то же время удельная плотность сосудов диаметром $<40 \text{ мкм}$ составила лишь $27492 \text{ мкм}^2/\text{см}^2$ (32%).

ров: удельной плотности неоваскуляризованных сосудов в бляшке, суммарного числа неососудов диаметром более и менее 40 мкм в поперечном срезе (рис. 2). В общей сложности выполнен анализ кровоснабжения и патоморфологического строения 27 сегментов атеросклеротических бляшек.

Статистический анализ предполагал проведение непараметрического анализа данных с тестом ранговой корреляции Spearman при помощи прикладного пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Полученные данные представлены в виде медианы, максимального, минимального значения, коэффициентов ранговой корреляции Spearman; $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Проанализированы данные 6 пациентов с симптомным гемодинамически значимым поражением каротидного синуса. Выполнена оценка параметров перфузии и морфологии 27 сегментов атеросклеротических бляшек СА. Медиана степени стеноза планиметрическим методом составила 75% при разбросе значений от 70 до 80%. Медиана пиковой систолической скорости во внутренней СА оказалась равной 250 см/сек при разбросе значений скорости от 230 до 507 см/сек . Получены следующие величины значений удельной неоваскуляризации атеросклеротических сегментов бляшек: медиана — $41676 \text{ мкм}^2/\text{см}^2$;

Таблица 1

Значения коэффициентов корреляции (R, Spearman) между оцениваемыми показателями перфузии бляшки и некоторыми параметрами ультразвукового и гистологического исследования зоны стенозирования внутренней СА

	А		В		β
Степень стеноза внутренней СА (NASCET)	-	p>0,05	-	p>0,05	-
Пиковая систолическая скорость кровотока	-	p>0,05	-	p>0,05	0,44
Удельная плотность всех неососудов	-	p>0,05	-	p>0,05	0,54
Число неососудов диаметром ≥40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	-
Число неососудов диаметром <40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	-0,66
Удельная плотность неососудов диаметром ≥40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	0,57
Удельная плотность неососудов диаметром <40 мкм	-	p>0,05	-	p>0,05	-

Примечание: представлены статистически значимые коэффициенты корреляции.

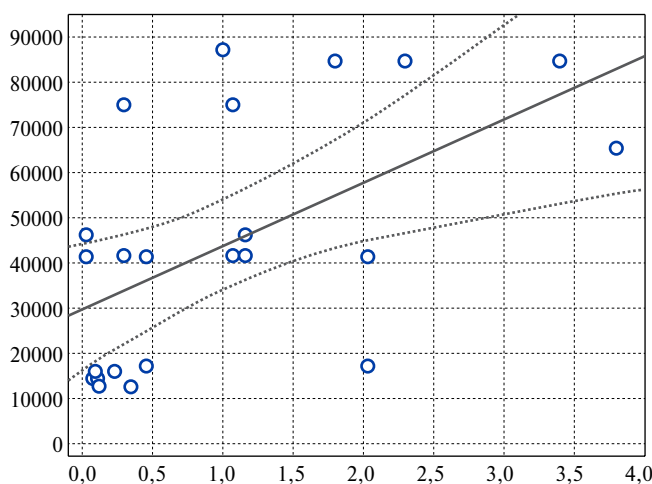


Рис. 3. Корреляционный анализ. Матрица рассеяния акустической интенсивности от сегментов атеросклеротических бляшек (ось ординат, dB) и коэффициента экспоненциального уравнения β (ед.). Spearman R=0,54; p=0,008.

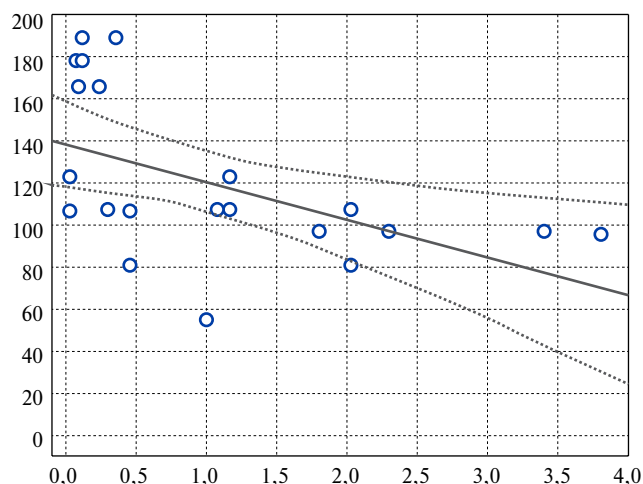


Рис. 4. Корреляционный анализ. Матрица рассеяния числа неососудов диаметром <40 мкм в поперечном срезе атеросклеротической бляшки (ось ординат, ед.) и коэффициента экспоненциального уравнения β (ед.). Spearman R=-0,66; p<0,001.

разброс от 12711 до 87334 мкм²/см². Число “мелких” сосудов диаметром <40 мкм в оцениваемых сегментах бляшек составило: медиана — 107 ед. при разбросе значений параметра от 55 до 189 ед. Число “крупных” сосудов диаметром ≥40 мкм составило: медиана — 25 ед. при разбросе от 11 до 62 ед. Удельная неоваскуляризация атеросклеротических сегментов бляшек сосудами диаметром <40 мкм составила: медиана — 10165 мкм²/см²; разброс от 7647 до 27491 мкм²/см²; сосудами диаметром ≥40 мкм: медиана 32695 мкм²/см²; разброс от 643 до 74558 мкм²/см².

Исследованы корреляционные связи между ультразвуковыми параметрами перфузии толщи бляшки и параметрами выраженности неоваскуляризации по данным гистологического исследования материала, изъятых в ходе эндартериозектомии, расчётной величины планиметрического стеноза и пиковой систолической скоростью кровотока во внутренней СА (табл. 1). Выявлены значимые умеренные корреляционные связи коэффициента β экспоненциальной кривой зависимости акустической интенсивно-

сти сигнала от времени и пиковой систолической скорости кровотока в внутренней СА, удельной плотности неососудов и числа неососудов диаметром <40 мкм (рис. 3, 4). Связь коэффициента β с числом неососудов диаметром ≥40 мкм оказалась статистически незначимой.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают возможность применения количественной перфузионной сонографии с контрастным усилением для оценки выраженности неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса. Среди параметров экспоненциального уравнения зависимости акустической интенсивности сигнала от ткани атеросклеротической бляшки статистически значимые корреляции были получены лишь для коэффициента β. Сниженные значения параметра β свидетельствовали об увеличенной скорости вымывания контраста из толщи ткани. Сегменты атеросклеротической бляшки с большим значением β отражали низкую степень

неоваскуляризации по данным сонографии с контрастным усилением. Напротив, низкие значения β ассоциировались с высокой насыщенностью сосудами ткани бляшки; характер динамики акустической интенсивности сигнала приближался к таковой в просвете сосуда. Например, на представленном рисунке 1 центральный сегмент атеросклеротической бляшки в большей степени неоваскуляризован, чем её проксимальный и дистальный участки. Коэффициент β имел прямую умеренную корреляционную связь с показателем удельной плотности всех неососудов ткани бляшки и неососудов диаметром ≥ 40 мкм, обратную умеренную связь с числом неососудов диаметром < 40 мкм. Дополнительно была выявлена умеренная прямая связь между коэффициентом β и пиковой систолической скоростью во внутренней СА как параметра, характеризующего тяжесть стенотического поражения. Обратная связь выраженности неоваскуляризации с числом “мелких” неососудов, вероятно, объяснялась их малой удельной площадью; доля таких “молодых” сосудов составила лишь четверть от общего поперечника новообразованных сосудов внутри бляшки.

Первые данные, показывающие убедительную связь наличия новообразованных сосудов атеросклеротической бляшки с развитием сердечно-сосудистых осложнений, были представлены в 2010г работе Hellings W, et al. [9]. Авторами были обследованы 818 больных с симптомным атеросклерозом СА и выполненной эндартериэктомией. Проводилось морфологическое исследование удалённых каротидных бляшек с оценкой выраженности их неоваскуляризации, кальциноза, соединительнотканного и липидного перерождения. Осуществлялось наблюдение в течение 3 лет после эндартериэктомии с фиксацией случаев сердечно-сосудистой смерти, сердечно-сосудистых интервенций и оперативных вмешательств, нефатальных инфарктов миокарда и инсультов. Анализ выживаемости Каплана-Мейера проводился в отношении двух групп пациентов с низкой и высокой выраженностью морфологических проявлений атеросклеротических изменений в удалённых бляшках. Оказалось, что регистрация высокой плотности неососудов в толще бляшки сопровождалась увеличением риска развития конечных и промежуточных точек наблюдения за пациентами; отношение шансов составило 1,4 (1,1-1,9). В то же время выраженность кальциноза, соединительно-тканного и липидного перерождения не ассоциировалась со значимым увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ряд последующих работ оценивали выраженность неоваскуляризации полуколичественным методом путём подсчёта числа визуализируемых в ходе контрастного исследования микрососудов в толще атеросклеротической бляшки или их выявления в разных её частях [10]. Большая часть исследователей пола-

гает, что выявление факта большей неоваскуляризации ассоциируется с возрастающим сердечно-сосудистым риском [9, 11-13]. Разделение выявляемых сосудов на “мелкие” (< 20 мкм) и “крупные” (> 40 мкм), однако может изменить характер проспективной оценки характера течения атеросклероза. Высказывается предположение, что преобладание “мелких” неососудов свидетельствует о высокой активности атеросклеротического (или даже воспалительного) процесса; в то время как выявление “крупных” сосудов указывает на высокий репаративный потенциал бляшки, признак её стабилизации [12].

Первые публикации, посвящённые количественной оценке перфузии атеросклеротической бляшки в сопоставлении с морфологическими данными, были представлены лишь в 2014г [11, 14]. Методика предусматривала поперечное сканирование атеросклеротически изменённой СА в ходе контрастного исследования и оценку абсолютных значений акустической интенсивности сигнала из просвета артерии, а также центральной и периферической частей бляшки. В исследовании показано, что максимальные значения акустической интенсивности регистрировались в просвете артерии, минимальные — в центральной части бляшки. У симптомных пациентов интенсивность ультразвукового сигнала из периферической области бляшки достоверно выше ($10,8 \pm 3,7$ dB), чем у асимптомных ($7,7 \pm 2,4$ dB, $p < 0,01$).

Представленный в данном исследовании способ количественной оценки неоваскуляризации предлагает принципиально новый методический подход. Во-первых, предлагается использование технологии кратковременного увеличения механического индекса ультразвукового излучения (“flash”) для разрушения всех пузырьков контрастного вещества в поле сканирования. Приём позволяет выровнять акустическую интенсивность сигнала во всех оцениваемых сегментах и в течение последующих 20 сек оценивать динамику наполнения сосудистой сети ткани или просвета сосуда контрастным агентом. Во-вторых, акустическая интенсивность сигнала оценивается не по абсолютным значениям, а по величинам коэффициентов экспоненциальных уравнений, построенных в результате наблюдения за динамикой наполнения контрастом неососудов атеросклеротической бляшки. Приём позволяет упростить подход к оценке результатов исследования, исключить влияние случайных ошибок при измерении абсолютных величин акустической интенсивности в отдельные моменты времени.

Морфологические исследования атеросклеротических сегментов СА, проведённые рядом авторов, показывают, что практически в каждой бляшке имеют место признаки неоваскуляризации [12]. Число, размер и плотность неососудов определяется многими

факторами, среди которых доминирующее значение имеют её возраст и выраженность системного микро-воспаления. При этом нет однозначного взгляда на негативное влияние наличия неоваскуляризации на течение атеросклеротического поражения сосудов. Вероятно, преобладание “молодых” сосудов небольшого диаметра является отражением интенсивно развивающегося ангиогенеза как отражения микро-воспаления и активного формирования атеросклеротической бляшки. Сосуды большого диаметра чаще выявляются в толще и основании бляшки ближе к адвентициальному слою, их выявление может ассоциироваться с более прочной покрывкой бляшки и стабильным течением атеросклеротической болезни. Именно сосуды большого диаметра (≥ 100 мкм) могут хорошо визуализироваться качественно глазом исследователя в ходе сонографии с контрастным усилением. Выраженность начальной неоваскуляризации сосудами небольшого диаметра (< 40 мкм) в лучшей степени оценивается новым количественным подходом, представленном в данном исследовании, заметно расширяющем сложившиеся стандартные подходы [15]. Соотношение процессов формирования новообразованных сосудов атеросклеротической бляшки, а также потенциальное их негативное влияние на характер развития сосудистых осложнений ещё предстоит изучить в последующих работах.

К сожалению, наше исследование ограничено относительно небольшим размером выборки. Её размеры не позволяют оценить всё разнообразие вариантов атеросклеротического поражения общей и внутренней СА с учётом его тяжести, стабильности состояния бляшек, вариантов течения сопутствую-

щей дислипидемии и других сердечно-сосудистых заболеваний, характера течения осложнений, возрастных, конституциональных и половых различий пациентов. Ультразвуковые срезы не имеют полного совпадения с патоморфологическими сечениями. Однако, с учетом потенциальной пользы и простоты получения данных о состоянии перфузии ткани атеросклеротических бляшек каротидной зоны, апробация нового диагностического подхода и накопление статистических данных представляется важной научной задачей.

Заключение

Диагностика неоваскуляризации атеросклеротических бляшек крупных артерий в настоящее время приобретает возможность количественной оценки, оценивая не только факт наличия неососудов, но и интенсивность их перфузии. Новый подход, предложенный в исследовании, приходит на смену качественным и полуколичественным методам в подсчёте числа сосудов *in vivo*. В результате проведённого исследования выявлена прямая умеренная корреляционная связь между выраженностью неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса по данным морфологического исследования и интенсивностью кровенаполнения их ткани при сонографии с контрастным усилением. Динамическая перфузионная контрастная сонография каротидного синуса позволяет количественно оценить выраженность неоваскуляризации атеросклеротической бляшки, выявить участки бляшек с максимальной концентрацией неососудов.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Köester W. Enderarteriitis and arteriitis. *Berl Klin Wochenschr* 1876;12:454-5.
- Winternitz MC, Thomas RM, LeCompte PM. *The Biology of Arteriosclerosis*. Spring eld: Charles C Thomas (Sage Publications Ltd.). 1938. p. 80.
- Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1984 Jan 19;310(3):175-7. doi:10.1056/NEJM198401193100307.
- Alpern-Elran H, Morog N, Robert F, et al. Angiogenic activity of the atherosclerotic carotid artery plaque. *J Neurosurg* 1989;70:942-5. doi:10.3171/jns.1989.70.6.942.
- Carlier S, Kakadiaris IA, Dib N, et al. Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Curr Atheroscler Rep*. 2005 Mar;7(2):164-9. doi:10.1007/s11883-005-0040-2.
- Jeziorska M, Woolley DE. Local neovascularization and cellular composition within vulnerable regions of atherosclerotic plaques of human carotid arteries. *J Pathol*. 1999 Jun;188(2):189-96. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199906)188:2<189::AID-PATH336>3.0.CO;2-N
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2316-25. doi:10.1056/NEJMoa035655.
- Sprynger M, Rigo F, Moonen M, et al. EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(11):1195-221. doi:10.1093/ehjci/jej103.
- Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation*. 2010 May 4;121(17):1941-50. doi:10.1161/circulationaha.109.887497.
- Staub D, Partovi S, Schinkel AF, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology*. 2011;258:618-26. doi:10.1148/radiol.10101008.
- Saito K, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke*. 2014;45(10):3073-5. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006483.
- Evdokimenko AN, Chechetkin AO, Druina LD, Tanashyan MM. Evaluation of neovascularization of atherosclerotic plaque of carotid sinus using contrast-enhanced ultrasound. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2019;(4):25-33. (In Russ.) Евдокименко А.Н., Четчин А.О., Друина Л.Д., Танащян М.М. Оценка неоваскуляризации атеросклеротической бляшки каротидного синуса с помощью контрастного усиленного УЗИ. *Вестник РГМУ*. 2019;(4):25-33. doi:10.24075/vrgmu.2019.057.
- Pogorelova OA, Tripoten MI, Balakhonova TV. Contrast-enhanced carotid ultrasound: current status. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):114-23. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование сонных артерий с контрастным усилением: современное состояние вопроса. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):114-23. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-114-123.
- Li C, He W, Guo D, et al. Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Aug;40(8):1827-33. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.010.
- Vetsheva NN, Fisenko EP, Stepanova YuA, et al. Contrast Enhanced Ultrasound: Terminology, Technical and Methodological Aspects. *Medical Visualization*. 2016;20(4):132-40. (In Russ.) Ветшева Н.Н., Фисенко Е.П., Степанова Ю.А., и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация*. 2016;20(4):132-40.

Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции

Воробьева Д. А.¹, Реброва Т. Ю.¹, Афанасьев С. А.¹, Рябов В. В.^{1,2}

Цель. Сравнить показатели β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) у больных инфарктом миокарда (ИМ) с нестенозирующим и стенозирующим однососудистым поражением коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование включено 40 пациентов с ИМ (19 пациентов в основной группе и 21 пациент в группе контроля), из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента с диагностированным острым миокардитом. Параметр β -АРМ был изучен при поступлении, 2-й, 4-й и 7-й день от острого ИМ, норма β -АРМ <20 отн.ед.

Результаты. При изучении β -АРМ выявлено, что у весомой доли больных показатели β -АРМ в 2 раза превышают нормальные значения. Медиана β -АРМ в основной группе при поступлении составила 41,7 (29,0;61,5) усл. ед., 1 сут. — 48,6 (38,5;57,3) усл. ед., 4 сут. — 49,4 (39,0;63,3) усл. ед., 7 сут. — 53,5 (35,2;67,7) усл. ед. В группе контроля медиана β -АРМ при поступлении — 52,5 (25,4;64,5) усл. ед., 1 сут. — 51,6 (28,3;56,9) усл. ед., 4 сут. — 48,5 (34,9;61,2) усл. ед., 7 сут. — 45,1 (32,2;68,9) усл. ед. Статистический анализ β -АРМ на всех сроках наблюдения показал, что по уровню медиан различий между группами выявить не удалось, $p > 0,05$. Кривые изменения медиан показателя β -АРМ в процессе наблюдения наглядно показывают разнонаправленность динамики этого показателя в исследуемых группах. На госпитальном этапе в основной группе была характерна тенденция к снижению показателя β -АРМ, в то время как в группе контроля отмечается тенденция к росту этого показателя. Кроме того, выявлена статистически значимая корреляция β -АРМ с фракцией выброса ($r = 0,83$, $p = 0,0007$), а также умеренная корреляция между уровнем β -АРМ на 4-е сутки и риском GRACE ($r = 0,55$, $p = 0,03$) у пациентов контрольной группы.

Заключение. По результатам исследования выявлено, что в госпитальный период ИМ показатели β -АРМ у пациентов при нестенозирующем атеросклерозе коронарных артерий повышены в 2 раза и это увеличение сопоставимо с уровнем повышения при обструктивном поражении венечных артерий. За время наблюдения в стационаре показатели β -АРМ исследуемых групп значимо не изменяются, несмотря на прием β -блокаторов, что говорит о сохраняющейся длительной десенситизации адренорецепторов под действием катехоламинов.

Ключевые слова: необструктивный атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, β -адренореактивность мембран эритроцитов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

ID исследования: ClinicalTrials.gov (NCT03572023).

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Воробьева Д. А.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6425-8949, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии; профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
darya.lipnyagova@yandex.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, ДГЭ — догоспитальный этап, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, ОИМ — острого инфаркта миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, САС — симпатико-адреналовая система, ТЛТ — тромболитическая терапия, β -АР — β -адренорецепторы, β -АРМ — β -адренореактивность мембран эритроцитов, MINOCA, ИМБОКА — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

Рукопись получена 02.02.2020

Рецензия получена 17.04.2020

Принята к публикации 20.04.2020



Для цитирования: Воробьева Д. А., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Рябов В. В. Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3735. doi:10.15829/1560-4071-2020-3735

Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction

Vorobyova D. A.¹, Rebrova T. Yu.¹, Afanasyev S. A.¹, Ryabov V. V.^{1,2}

Aim. To study the parameters of beta-adrenergic reactivity of membrane (β -ARM) of erythrocytes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) and single-vessel CAD.

Material and methods. The study included 40 patients with MI (experimental group — 19 patients; control group — 21 patients). Three patients (15,7%) with diagnosed acute myocarditis were excluded from the analysis. Levels of β -ARM were determined upon admission, on the 2nd, 4th and 7th day after MI. The normal range of β -ARM were <20 CU.

Results. In a significant proportion of patients, β -ARM values were two times higher than normal values. The median β -ARM in the experimental group at admission was

41,7 (29,0;61,5) CU, on the day 1 — 48,6 (38,5;57,3) CU, day 4 — 49,4 (39,0;63,3) CU, day 7 — 53,5 (35,2;67,7) CU. In the control group, the median β -ARM at admission was 52,5 (25,4;64,5) CU, day 1 — 51,6 (28,3;56,9) CU, day 4 — 48,5 (34,9;61,2) CU, day 7 — 45,1 (32,2;68,9) CU. Static analysis of β -ARM at all follow-up periods did not show differences between the groups by median level ($p > 0,05$). The curves of β -ARM median changes show its multidirectional dynamics in the studied groups. During the hospitalization, in the group of patients with MINOCA there was a downward trend in β -ARM. In the control group, there was a tendency to increase of β -ARM. A statistically significant correlation of β -ARM with the ejection

fraction ($r=0,83$, $p=0,0007$) and a moderate correlation between the β -ARM level on the 4th day and GRACE risk ($r=0,55$, $p=0,03$) in patients of the control group were revealed.

Conclusion. β -ARM values in patients with MINOCA were doubled, and this increase was comparable to levels in patients with obstructive CAD. During the hospitalization, the β -ARM levels did not significantly change, despite the use of beta-blockers.

Key words: nonobstructive coronary artery atherosclerosis, myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, beta-adrenergic reactivity of erythrocytes.

Relationships and Activities: The work was performed within the framework of the topic of fundamental scientific research no. AAAA15-115123110026-3.

ID trial: ClinicalTrials.gov (NCT03572023).

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Vorobeva D.A.* ORCID: 0000-0001-6425-8949, Rebrova T.Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Afanasiev S.A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

Received: 02.02.2020 **Revision Received:** 17.04.2020 **Accepted:** 20.04.2020

For citation: Vorobyova D.A., Rebrova T.Yu., Afanasyev S.A., Ryabov V.V. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3735. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3735

Инфаркт миокарда (ИМ) с не obstructивным поражением коронарных артерий (акронимы: MINOCA, ИМБОКА) является важной и, как стало понятно после внедрения в рутинную практику инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ), не редкой клинической проблемой. По данным крупных регистров острого инфаркта миокарда (ОИМ) частота встречаемости патологии соответствует 5-15% [1-3]. Увеличивающееся количество исследований посвященных изучению ИМБОКА не позволило получить исчерпывающие ответы о механизмах ишемических событий и их последствиях.

Известно, что гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС) рассматривается в качестве одной из ключевых причин нарушения сердечно-сосудистого гомеостаза при развитии ОИМ [4]. Патологическая активация САС вызывает количественное и функциональное изменение адренорецепторов, способствуя десенситизации клеточных мембран к стрессорным медиаторам и гормонам [5]. Это сопровождается значительным уменьшением общей плотности β -адренорецепторов (β -АР) на мембране кардиомиоцитов. На фоне сниженного количества β -АР под действием катехоламинов происходит возрастание потребности миокарда в кислороде и на фоне микрососудистых изменений, вазоспазма, не obstructивного атеросклероза может способствовать развитию ОИМ, что характерно для пациентов с ИМБОКА [6, 7].

В настоящий период времени нет единого метода для изучения активности САС, поэтому применяют как прямые, так и непрямые подходы. К прямым методам относят определение самих медиаторов и гормонов САС в плазме крови, данные подходы являются высокоспецифичными и чувствительными, но в то же время трудоемкими и дорогостоящими. К непрямым методам оценки активности САС относят: исследование активности ферментов синтеза и дезактивации катехоламинов, определение электролитного состава крови и концентрации кортизола в слюне, а также другие методы [8]. Кроме того, одним из таких не прямых методов является определение β -адренореактивности мембран эритроцитов

(β -АРМ). Он основан на том факте, что, связываясь с β -АР на мембране эритроцитов, адреномиметики и адреноблокаторы могут изменять степень гипоосмотического гемолиза этих клеток [4]. Данный метод был разработан и внедрен отечественными учеными Р. И. Стрюк и И. Г. Длусской, которые впервые исследуя адренореактивность у больных с гипертонической болезнью (ГБ), выявили повышение β -АРМ в 2 раза по сравнению с нормой. Авторы сделали вывод, что величины β -АРМ >20 усл. ед., могут быть использованы в качестве объективного количественного критерия гиперadrenergического варианта ГБ, а метод β -АРМ считать системным показателем адренореактивности организма [4]. Этот показатель характеризует как чувствительность клеточных мембран к катехоламинам, так и функциональное состояние адренергических рецепторов, которое в процессе изменения САС может динамически меняться.

Ранее было показано, что показатели β -АРМ значительно повышены в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ОИМ при стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий [9, 10], вместе с тем отсутствуют данные о динамике β -АРМ в условиях ее серийного определения во время и после ОИМ. Кроме того, определенный интерес представляет сравнительный анализ состояния адренорецепции у пациентов с ИМБОКА и пациентов с ОИМ при стенозирующем однососудистом поражении коронарных артерий (ИМОКА). Основная гипотеза, которая проверялась в настоящем исследовании, состояла в том, что более высокая адренореактивность у больных с ИМБОКА являются одним из ведущих факторов развития ИМ в отсутствие obstructивного поражения венозного русла.

Цель: в сравнительном аспекте изучить показатели β -АРМ у больных ИМ с не obstructивным и стенозирующим однососудистым поражением коронарных артерий.

Материал и методы

Выполнено нерандомизированное открытое контролируемое исследование, которое зарегистрировано

на ClinicalTrials.gov под номером NCT03572023. Исследование разрешено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 164 от 23.11.2017г. Все пациенты, последовательно поступающие в палату интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии и включенные в исследование в 2017-2018гг, подписали добровольное информированное согласие.

В основную группу включены пациенты старше 18 лет с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС) и необструктивным поражением коронарных артерий (интактные коронарные артерии или стеноз <50%) по данным иКАГ, проведенной в течение 24 ч от развития ишемического события, с высоким и умеренным риском осложнений по шкале GRACE. В группу контроля включены пациенты старше 18 лет с клиникой ОКС, высоким и умеренным риском осложнений по шкале GRACE и обструктивным поражением одной коронарной артерии (стеноз $\geq 75\%$), эндоваскулярная реваскуляризация (стентирование) по данным иКАГ, проведенной в течение 24 ч от развития ишемического события. Из исследования исключены лица, которым ранее проводилась реваскуляризация коронарных артерий.

Определение β -АРМ выполняли методом оценки изменения осморезистентности эритроцитов в результате блокады β -АР *in vitro* селективным β -адреноблокатором с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ (АГАТ, Россия). Анализ β -АРМ проводился при поступлении, на 2-е, 4-е и 7-е сутки от ОИМ. Нормальные величины показателя β -АРМ находятся в диапазоне от 2,0 до 20,0 усл. ед., что отражает высокую осморезистентность эритроцитов в результате связывания адреноблокатора с β -АР. Увеличение показателя β -АРМ является результатом десенситизации β -АР на мембранах эритроцитов. Уменьшение количества мест связывания на мембране эритроцитов приводит к увеличению гемолизотического гемолиза эритроцитов, величины β -АРМ при этом превышают 20 усл. ед.

Динамическое измерение кардиоспецифических ферментов проводилось при поступлении, 2-е, 4-е и 7-е сутки от развития ишемического события. Стандартное эхокардиографическое исследование проводилось на 4-е сутки на ультразвуковой системе VIVID E9 (GE Healthcare).

Анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA 10. Проверка гипотезы нормального распределения осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Для качественных показателей указывали n (%), где n — абсолютное число, % — относительная величина в процентах. Номинативные данные были проанализированы с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера (при ожидае-

мых частотах <5). В связи с тем, что изучаемые величины не имели согласия с нормальным законом распределения, для оценки различий в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки значимости различий в зависимых выборках использовался непараметрический критерий Фридмана. Для оценки корреляции между переменными использовался непараметрический тест Спирмена. Проводился множественный регрессионный и логистический анализ данных. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 40 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST (19 пациентов с ИМБОКА и 21 пациент с ИМОКА). Медиана возраста пациентов в основной и контрольной группах составила 66,0 (54;71) лет и 60 (56;68) лет, соответственно.

После проведения дифференциального диагноза из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента с диагностированным острым миокардитом, который был подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии сердца и эндомиокардиальной биопсии, среди них у одного пациента было сочетание миокардита и тромбоэмболии мелких ветвей.

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 1. По анамнестическим характеристикам в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия по полу, стенокардии в анамнезе, сахарному диабету, времени поступления в стационар, проведении тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе (ДГЭ).

Все пациенты в стационаре получали терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойная дезагрегантная терапия (кардиомагнил; клопидогрель/тикагрелор), низкомолекулярные гепарины, бета-адреноблокаторы, статины, иАПФ или сартаны.

При анализе лабораторно-инструментальных показателей выявлено, что у пациентов ИМБОКА уровень КФК, КФК-МВ в 1-е и 4-е сутки, а также сывороточный уровень тропонина I в 1-е, 4-е и 7-е сутки был статистически ниже, чем в группе контроля. Более высокий уровень СРБ определялся в 1-е сутки в основной группе. По результатам эхокардиографии выявлено, что уровни конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, индекс сокращения локальной сократимости левого желудочка статистически выше у пациентов ИМОКА. Лабораторно-инструментальные данные исследуемых групп представлены в таблице 2.

При изучении β -АРМ выявлено, что у 85% больных показатели β -АРМ в 2 раза превышают нормаль-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

	MINOCA	Однососудистое поражение	p-value
Количество больных, n%	19 (100)	21 (100)	
Мужчины, n (%)	7 (33,3)	17 (80,9)	0,04
Возраст, Ме (Q25; Q75)	66 (51;71)	60 (56;68)	0,22
Гипертоническая болезнь, n (%)	15 (78,9)	16 (76,1)	0,83
Дислипидемия, n (%)	15 (78,9)	17 (80,9)	0,62
Ожирение, n (%)	13 (68,4)	11 (52,3)	0,30
Наследственность*	9 (47,3)	12 (57,1)	0,35
Курение, n (%)	8 (42,1)	16 (76,1)	0,11
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	-	4 (19,0)	0,18
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q25; Q75)	69 (54,0;83,0)	79 (65,0;89,0)	0,17
Стенокардия в анамнезе, n (%)	11 (57,8)	6 (28,5)	0,04
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (5,2)	2 (9,5)	0,60
Периферический атеросклероз, n (%)	5 (26,3)	7 (33,3)	0,62
Время поступления в стационар, мин, Ме (Q25; Q75)	390 мин (143;900)	180 (98;240)	0,02
STEMI, n (%)	12 (63,1)	19 (90,4)	0,03
Риск по шкале GRACE, Ме (Q25; Q75)	2,5 (2,0;9,0)	2,3 (2,0;5,0)	0,42
ТЛТ на ДГЭ, проведена/эффективная	4 (21,0)/3 (15,7)	11 (52,3)/7 (33,3)	0,002

Примечание: * — отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

Сокращения: ДГЭ — догоспитальный этап, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЛТ — тромболитическая терапия, MINOCA — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

Таблица 2

Лабораторно-инструментальные показатели исследуемых групп

Показатель	MINOCA	Однососудистое поражение	p-value
КФК, ед./л, при поступлении	309,5 (150,0;752)	350,5 (250,5;673)	0,46
КФК, ед./л, через 1 сут.	308,5 (140,5;614,0)	1178,5 (588,0;2409,0)	<0,001
КФК, ед./л, 4 сут.	127 (60,0;353,0)	333,5 (139,5;653,5)	0,02
КФК, ед./л, 7 сут.	85 (51,0;138,0)	97,0 (72,0;180,0)	0,24
КФК- МВ, ед./л, при поступлении	38,5 (26,0;88,5)	45,9 (26,5;96)	0,56
КФК-МВ, ед./л, через 1 сут.	31,0 (13,7;71,3)	173,5 (60,1;260,5)	<0,001
КФК-МВ, ед./л, 4 сут.	18,9 (12,0;23,6)	36,4 (19,5;59,5)	0,002
КФК-МВ, ед./л, 7 сут.	15,7 (12,0;19,0)	16,4 (11,8;22,1)	0,69
Тропонин I, нг/мл, 1 сут.	0,65 (0,2;6,0)	4,9 (1,0;25,2)	0,01
Тропонин I, нг/мл, 4 сут.	0,5 (0,08;1,9)	0,7 (0,5;4,4)	0,057
Тропонин I, нг/мл, 7 сут.	0,09 (0,02;0,2)	0,4 (0,2;0,9)	<0,001
Холестерин, ммоль/л	4,5 (3,7;5,8)	4,5 (3,9;4,9)	0,43
ТАГ, ммоль/л	1,3 (0,9;2,5)	1,7 (1,1;2,0)	0,55
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9;1,4)	1,1 (1,1;1,3)	0,99
ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,1;3,4)	2,6 (2,2;2,8)	0,37
ЛПНП/ЛПВП	2,8 (1,6;3,0)	2,1 (1,8;2,3)	0,31
СРБ, мг/л, 1 сут.	24,5 (3,8;42,0)	4,9 (4,1;27,3)	0,29
СРБ, мг/л, 4 сут.	16,0 (4,8;20,0)	4,8 (3,9;17,9)	0,29
СРБ, мг/л, 7 сут.	5,3 (3,4;10,0)	3,9 (3,5;12,4)	0,86
КДО ЛЖ, мл	95,0 (76,0;106,0)	101 (91,0;122,0)	0,11
КСО ЛЖ, мл	34,0 (28,0;45,0)	43,0 (35,0;53,0)	0,06
ИНЛС ЛЖ, баллы	1,0 (1,0;1,2)	1,2 (1,2;1,5)	0,04
ФВ ЛЖ, %	60,0 (45,0;60,0)	56,0 (50,0;60,0)	0,51

Сокращения: ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-диастолический объем, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, ТАГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, MINOCA — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

ные значения (рис. 1). Статистический анализ β -АРМ на всех сроках наблюдения показал, что по уровню медиан различий между группами выявить не удалось, $p>0,05$. Кривые изменения медиан показателя β -АРМ в процессе наблюдения, представленные на рисунке 2, наглядно показывают разнонаправленность динамики этого показателя в исследуемых группах. На госпитальном этапе в группе пациентов с ИМБОКА была характерна тенденция к снижению показателя β -АРМ, в то время как в группе пациентов с ИМОКА отмечается тенденция к росту этого показателя.

При проведении корреляционного анализа лабораторно-инструментальных показателей исследуемых групп выявлена умеренная корреляция между уровнем β -АРМ на 4-е сутки и риском GRACE ($r=0,55$, $p=0,03$) у пациентов с ИМОКА. У пациентов с ИМБОКА была получена тесная корреляция β -АРМ с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($r=0,78$, $p=0,0007$). Выявленная корреляция у пациентов с ИМБОКА подтверждена в условиях множественных сравнений в уравнениях множественного регрессионного анализа, которые были получены при пошаговом включении факторов сердечно-сосудистого риска: возраста, пола, курения, наследственности; риска GRACE, времени поступления в стационар, лабораторно-инструментальных показателей: сывороточных уровней креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ, тропонина I, С-реактивного белка (СРБ), конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, индекса сокращения локальной сократимости левого желудочка и ФВ ЛЖ. Выявлено, что уровень β -АРМ взаимосвязан с возрастом, наследственностью, риском по шкале Grase, ФВ ЛЖ, уровнями маркеров некроза миокарда:

Уравнение 1.

— уровень β -АРМ на 4-е сутки = $-43,09 - 0,54 * \text{риск GRACE} - 27,5 * \text{наследственность} - 2,35 * \text{КФК МВ, 4-е сут.} + 9,6 * \text{тропонин I, 4-е сут.} + 2,3 * \text{ФВ ЛЖ}$.

Уравнение 2.

— уровень β -АРМ на 7-е сутки = $-64,2 - 0,57 * \text{возраст} - 1,22 * \text{КФК МВ, 7-е сут.} + 13,2 * \text{тропонин I, 7-е сут.} + 2,7 * \text{ФВ ЛЖ}$.

Обсуждение

Прежде чем сравнить β -АРМ пациентов ИМБОКА и ИМОКА, представлялось важным сравнить клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики этих двух групп. Так, медиана возраста больных основной группы составила 66 лет, что выше, чем у пациентов с ИМОКА. По гендерному распределению в основной группе статистически реже встречаются мужчины (43,7%), $p=0,02$. Согласно анализу факторов риска, пациенты с ИМБОКА не имели сахарного диабета, но стати-

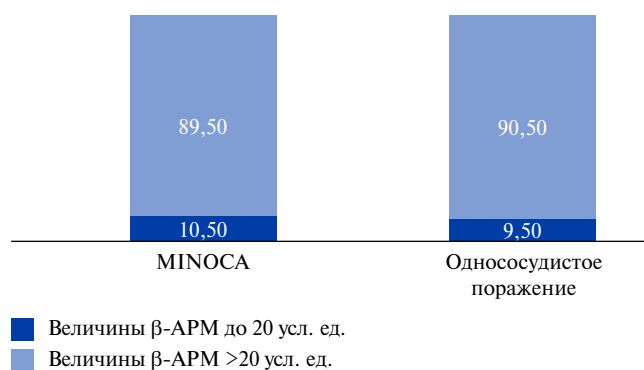


Рис. 1. Больные с β -АРМ до 20 усл. ед. и >20 усл. ед., %.

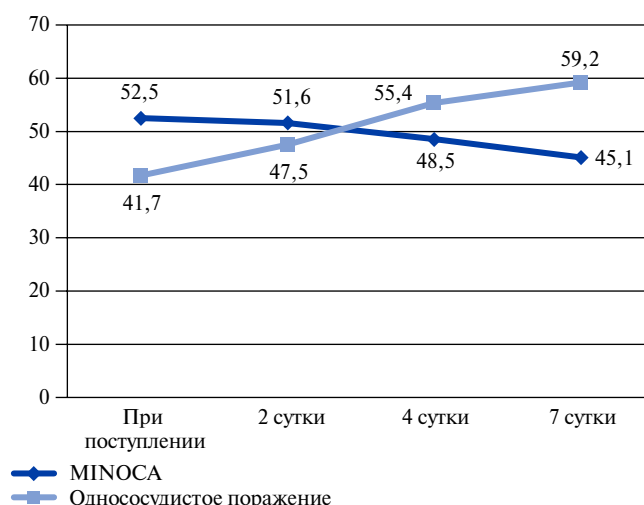


Рис. 2. Динамика β -адренореактивности мембран эритроцитов исследуемых групп.

стически чаще имели стенокардию в анамнезе (62,5%), по прочим факторам риска группы различий не имели, $p>0,05$. Также было выявлено, что 62,5% пациентов с ИМБОКА имели ОКС с подъемом сегмента ST в отличие от группы контроля, где 90,4% больных имели ОКС с подъемом сегмента ST ($p=0,01$), что согласуется с большей частотой проведения ТЛТ на ДГЭ в группе контроля ($p=0,007$), однако по шкале GRACE пациенты обеих групп имеют умеренный риск сердечно-сосудистых событий, $p=0,26$ (табл. 1). Обращает внимание статистически низкий уровень кардиоспецифических ферментов у пациентов с ИМБОКА, что говорит о небольшой площади некроза и преходящей ишемии миокарда, не всегда завершающейся некрозом сердечной мышцы. Эти данные согласуются со статистически значимыми различиями в индексе нарушения локального сокращения ($p=0,007$), (табл. 2). Также выявлены статистически значимые различия в уровне СРБ у пациентов ИМБОКА в первые сутки от ОИМ ($p=0,05$), что может говорить о более агрессивном течении атеросклероза с дестабилизацией бляшки [11].

Таким образом, пациенты с ИМБОКА в нашем исследовании были более старшего возраста, имели меньший профиль факторов риска, позже поступали в стационар, а также у них было менее выражено повышение сывороточных маркеров некроза миокарда. Это позволяет предполагать более благоприятное течение ИМ и меньшую реактивность нейромональной системы как в госпитальном, так и отдаленном периоде.

На основании полученных клиничко-инструментальных данных и теоретических предпосылок можно было бы ожидать, что данные β -АРМ будут отличными у исследуемых групп, однако данная гипотеза подтверждена не была: показатели β -АРМ были сопоставимы, $p > 0,05$. Медианы β -АРМ обеих групп были повышены в 2 раза (рис. 1), что в целом соответствует гиперadrenergии и характеризуется повышением активности САС, а также свидетельствует о защитной десенситизации β -АР в ответ на изменение их вегетативной регуляции на фоне ОИМ. Схожие данные были выявлены у пациентов с ОИМ при стенозирующем атеросклерозе с различным клиническим течением, однако показатели β -АРМ исследовались лишь на 1-е сутки от индексного события [9]. Авторами была обнаружена взаимосвязь β -АРМ с особенностями клинического течения ОИМ с подъемом сегмента ST. Так, пациенты с осложненным ОИМ имели низкую β -АРМ (β -АРМ ≤ 20 усл. ед.), что говорит о высокой вероятности развития повторных ишемических событий вследствие высокой чувствительности β -АР к катехоламинам. Повышение β -АРМ (> 20 усл. ед.), напротив, благоприятный прогностический критерий. Это свидетельствует о том, что включается “защитная” роль десенситизации, количество β -АР уменьшается и это проявляется на системном и органном уровнях, включая сердечную мышцу [8]. Вместе с тем, результаты работ других авторов подтверждают гипотезу, что длительная стимуляция катехоламинами при ишемии миокарда уменьшает количество β -АР, обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца и является критерием положительного прогноза в постинфарктном периоде [10, 12]. Эти данные согласуются с выявленной в нашем исследовании корреляцией β -АРМ с ФВ ЛЖ, подтвержденной множественным регрессионным анализом, то есть чем выше показатель β -АРМ ФВ, тем благоприятнее прогноз в постинфарктном периоде у пациентов с ИМБОКА.

Выявленная умеренная корреляция между уровнем β -АРМ на 4-е сутки и риском GRACE у пациентов ИМОКА также может быть ассоциирована с прогнозом, т.к. сама шкала GRACE является показателем прогноза в постинфарктном периоде.

Динамика медиан β -АРМ у пациентов обеих групп, представленная на рисунке 2, показывает разнонаправленность этого показателя несмотря на то, что статистически значимых различий выявлено не было, $p > 0,05$. В группе пациентов с ИМОКА отмечается тенденция к росту этого показателя, в то время как в группе пациентов с ИМБОКА была характерна тенденция к снижению β -АРМ. В литературе имеются данные о том, что длительный прием β -блокатора приводит к снижению β -АРМ в результате уменьшения десенситизации β -АР с восстановлением их реакции на адренергическую стимуляцию [8, 13]. В настоящем исследовании 85% пациентов принимали β -адреноблокатор с момента поступления в стационар, однако тенденция к росту β -АРМ наблюдалась лишь в группе контроля, что, вероятно, связано с восстановлением кровотока в результате реваскуляризации миокарда, уменьшении стрессорных медиаторов и гормонов, частичной десенситизации β -АР на фоне приема β -адреноблокатора. Отсутствие значимой динамики показателей β -АРМ у пациентов с ИМБОКА связано с сохраняющейся активацией САС, снижением количества β -АР на поверхности мембран эритроцитов, что в свою очередь влечет меньшее связывание β -АР с β -блокатором и проявляется гипоосмотическим гемолизом эритроцитов. Сохраняющаяся гиперсимпатикотония, вероятно, связана с другими патогенетическими механизмами, влияющими на этот показатель. Для ответа на вопрос, насколько долго сохраняется гиперсимпатикотония и как она связана с долгосрочным прогнозом, действительно ли β -адреноблокатор у пациентов с ИМБОКА снижает действие катехоламинов, требуется проведения исследования большей мощности и с длительным периодом наблюдения, так как вопросы относительно лечения данной группы больных остаются во многом открытыми.

Заключение

По результатам исследования выявлено, что в госпитальный период инфаркта миокарда показатели β -АРМ у пациентов при нестенозирующем атеросклерозе коронарных артерий повышены в 2 раза и это увеличение сопоставимо с уровнем повышения при обструктивном поражении венечных артерий. За время наблюдения в стационаре показатели β -АРМ исследуемых групп значимо не изменяются, несмотря на прием β -блокаторов, что говорит о сохраняющейся длительной десенситизации адренорецепторов под действием катехоламинов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

Литература/References

1. Pasupathy S, Air TM, Dreyer RP, et al. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015 Mar 10;131(10):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
2. Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease propensity matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Circulation*. 2014;7:285-93. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606.
3. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. 2019 Feb;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
4. Stryuk RI, Dlusckaya IG. Adrenoreactivity and cardiovascular system. М., 2003. p.160. (In Russ.) Стрюк Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. 160 с. ISBN 5-225-04337-2.
5. Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russ J Cardiol*. 2017;22(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;22 (9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
6. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *European Heart Journal*. 2015;36(8):475-81. doi:10.1093/eurheartj/ehu469.
7. Ryabov VV, Fedorova SB, Vyshlov EV. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis as a Current Problem of Emergency Cardiology. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(4):10-8. (In Russ.) Рябов В. В., Федорова С. Б., Вышлов Е. В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза — актуальная проблема неотложной кардиологии. Сибирский медицинский журнал. 2018;33(4):10-8. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18.
8. Malkova MI, Bulashova OV, Khazova EV. Specification of adrenoreactivity of an organism with adrenoreception of cell membrane in cardiovascular pathology. *Practical medicine*. 2013;3(13):20-3. (In Russ.) Малкова М. И., Булашова О. В., Хазова Е. В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. Практическая медицина. Кардиология. 2013;3(13):20-3.
9. Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar A, et al. Risk stratification of adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Science and Healthcare*. 2016;5:131-41. (In Russ.) Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А. и др. Стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Наука и Здравоохранение. 2016;5:131-41.
10. Panova EI, Kruglova NE, Strongin LG. The Characteristics and Prognostic Significance of Sympathoadrenal Activity in Patients with Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus Type 2. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2011;(2):81-4. (In Russ.) Панова Е.И., Стронгин Л.Г., Круглова Н.Е. Особенности и прогностическая значимость симпатoadреналовой активности у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа. Клиническая медицина. 2011;2:81-4.
11. Hjort M, Eggers KM, Lindhagen L, et al. Increased Inflammatory Activity in Patients 3 Months after Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. *Clin Chem*. 2019 Aug;65(8):1023-30. doi:10.1373/clinchem.2018.301085.
12. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: A possible mechanism of depressed myocardial function. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2599-606. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2599.
13. Borisova EV, Afanasyev SA, Rebrova TYu, et al. Evaluation of beta-adrenoreactivity in sympathicotonic and vagotonic disorders in patients with a paroxysmal form of atrial fibrillation while taking sotalol. *Siberian Medical Journal*. 2015;30(1):71-5. (In Russ.) Борисова Е. В., Афанасьев С. А., Реброва Т.Ю., Кистенева И. В., Баталов Р.Е., Курлов И.О. Оценка бета-адренореактивности при симпатикотонических и ваготонических нарушениях у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола. Сибирский медицинский журнал. 2015;30(1):71-5. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-1-71-75.

Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на целевые показатели федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями"Журавлева М. В.^{1,2}, Зырянов С. К.³, Палеев Ф. Н.⁴, Котровский В. А.², Марин Т. В.²

Цель. Оценка влияния применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой и блокаторами рецептора P2Y₁₂ тромбозов тикагрелором и клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом с интервенционной и консервативной тактикой лечения на целевые показатели федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями": 1) "смертность от болезней системы кровообращения" (БСК), 2) "смертность от ИМ".

Материал и методы. В зависимости от тактики ведения, пациенты в модели разделялись на две когорты: с инвазивной или консервативной терапией. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) с выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) были включены в когорту инвазивной терапии, в то время как пациенты, которым ЧКВ не проводили, были включены в когорту консервативной терапии. Для определения влияния ДАТ с тикагрелором и клопидогрелом на смертность и частоту сердечно-сосудистых событий в когортах инвазивной и консервативной терапии ОКС использовались два субанализа КИ PLATO: в подгруппе пациентов с запланированной инвазивной стратегией лечения и в подгруппе пациентов с запланированной неинвазивной стратегией лечения ОКС, соответственно. Исходя из показателей смертности, в зависимости от тактики ведения пациентов, рассчитывалось количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить, используя тикагрелор вместо клопидогрела. В дальнейшем рассчитывалось, какую долю целевых показателей федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", в 2020г удалось бы достичь при применении ДАТ с тикагрелором вместо клопидогрела.

Результаты. Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС в соответствии с клиническими рекомендациями в течение года позволило (по сравнению с клопидогрелом):

- предотвратить дополнительно 7199 случаев смерти в год от болезней системы кровообращения, что обеспечит выполнение целевого показателя по снижению смертности от БСК в Российской Федерации в 2020г на 25%;
- предотвратить дополнительно 1278 случаев смерти от повторного инфаркта миокарда, что обеспечит выполнение целевого показателя по снижению смертности от ИМ в Российской Федерации в 2020г на 63%.

Ключевые слова: тикагрелор, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, целевые показатели, смертность от болезней системы кровообращения, смертность от инфаркта миокарда, федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенка.

¹ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Журавлева М. В.* — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Палеев Ф. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-9481-9639, Котровский В. А. — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2609-655X, Марин Т. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8974-4457.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doc@pharmset.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, БСК — болезни системы кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАТ — двойная анти-тромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркта миокарда, ИМnST — инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, ЛП — лекарственный препарат, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСbпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — федеральный проект, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 20.04.2020

Рецензия получена 14.05.2020

Принята к публикации 18.05.2020



Для цитирования: Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Котровский В. А., Марин Т. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на целевые показатели федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3931. doi:10.15829/1560-4071-2020-3931

Effects of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the targets of the national cardiovascular programZhuravleva M. V.^{1,2}, Zyryanov S. K.³, Paleev F. N.⁴, Kotrovsky V. A.², Marin T. V.²

Aim. To assess the effect of dual antiplatelet therapy (DAPT) including acetylsalicylic acid and P2Y₁₂ receptor blockers ticagrelor and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome (ACS) with interventional and conservative management on the targets of the national cardiovascular program: 1) cardiovascular mortality, 2) myocardial infarction mortality.

Material and methods. The patients were divided into two cohorts: with the invasive or conservative management used. Patients after ACS followed by percutaneous coronary intervention (PCI) were included in the invasive management cohort, while patients without PCI constituted the conservative management cohort. To determine the effect of DAPT with ticagrelor and clopidogrel on mortality and the

incidence of cardiovascular events in the above cohorts, two sub-analyses of PLATO study were used: in a subgroup of invasive management patients and in a subgroup of conservative management patients. Based on mortality rates, depending on the management strategy, the number of deaths that can be prevented by using ticagrelor instead of clopidogrel was calculated. Then we calculated the proportion of national cardiovascular program targets that could be achieved in 2020 by using DAPT with ticagrelor instead of clopidogrel.

Results. The 1-year use of DAPT with ticagrelor for the management of ACS in accordance with clinical guidelines will allow (compared with clopidogrel):

- to prevent an additional 7199 cardiovascular deaths per year, which will ensure achievement of 25% target for reducing mortality from CVD in Russian Federation in 2020;
- to prevent an additional 1278 deaths from recurrent myocardial infarction, which will ensure achievement of 63% target for reducing mortality from myocardial infarction in the Russian Federation in 2020.

Key words: ticagrelor, secondary prevention of cardiovascular diseases, targets, cardiovascular mortality, myocardial infarction mortality, national cardiovascular program.

Relationships and Activities. The study was supported by AstraZeneca.

¹Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁴National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Zhuravleva M.V.* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Zyryanov S.K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Paleev F.N. ORCID: 0000-0001-9481-9639, Kotrovsky V.A. ORCID: 0000-0003-2609-655X, Marin T.V. ORCID: 0000-0002-8974-4457.

Received: 20.04.2020 **Revision Received:** 14.05.2020 **Accepted:** 18.05.2020

For citation: Zhuravleva M.V., Zyryanov S.K., Paleev F.N., Kotrovsky V.A., Marin T.V. Effects of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the targets of the national cardiovascular program. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3931. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3931

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016г от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире, на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится примерно четверть смертей от ССЗ в мире [1].

Основной причиной в структуре смертности от ИБС является острый коронарный синдром (ОКС) [2]. В Российской Федерации (РФ) в 2018г с диагнозом ОКС было госпитализировано 531019 человек [3].

Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в 2018г в РФ составила 573 случая на 100 тыс. населения [4].

Учитывая чрезвычайно высокие показатели смертности населения в нашей стране, в первую очередь от ССЗ, Указом Президента РФ от 7 мая 2018г № 204 “О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года” [5], было установлено одной из главных государственных задач повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет, и формирование национального проекта “Здравоохранение” [6] в рамках которого были поставлены задачи:

- снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста с базового значения 484,5 случаев на 100 тыс. населения в 2017г до 350 случаев на 100 тыс. населения к 2024г;
- снижения смертности от БСК от базового значения 587,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017г до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г.

Для реализации национального проекта “Здравоохранение” был разработан ряд федеральных проектов (ФП) по развитию здравоохранения и борьбе с заболеваниями. В частности, ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” [7] в рамках которого также установлен целевой показатель снижения смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г, кроме того, снижение смертности от инфаркта мио-

карда (ИМ) с 40,0 случаев на 100 тыс. населения в 2018г до 30,6 случаев на 100 тыс. населения к 2024г.

В ряде регионов РФ были приняты региональные программы развития здравоохранения, в рамках которых осуществляются проекты, призванные обеспечить своевременное выявление и ведение больных с БСК на современном уровне и увеличить доступность современных лекарственных средств в реальной клинической практике.

Начиная с 2020г, во всех регионах РФ появилась возможность повлиять на показатели смертности от БСК, поскольку для обеспечения целей и результатов ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, в 2020г на плановый период 2021 и 2022гг, бюджетам субъектов РФ были выделены субсидии в размере 10,15 млрд в год на обеспечение профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений в течение одного года, в амбулаторных условиях, у пациентов высокого риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также лиц, которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ. Правила предоставления и распределения субсидий на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении, определяются постановлением Правительства РФ № 1569 от 30 ноября 2019г о внесении изменений в государственную программу РФ “Развитие здравоохранения” [8]. У специалистов здравоохранения в регионах РФ появилась возможность использовать лекарственные препараты, рекомендуемые для вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, включенные в перечень доступных лекарственных препаратов, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020г № 1н “Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского приме-

нения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний” (далее — Перечень) [9].

В рамках данного исследования рассматривается влияние на целевые показатели программы развития здравоохранения, смертность от БСК и смертность от ИМ, препаратов, относящихся к одной фармакотерапевтической группе — антиагрегантные средства, включенных в Перечень ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов тикагрелора и клопидогрела в составе двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС [9, 10].

Согласно международным клиническим рекомендациям, антиагрегантам принадлежит ключевая роль в терапии пациентов с ОКС, т.к. они относятся к препаратам, влияющим на прогноз жизни и частоту повторных ишемических событий [11–14].

Современные международные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) отдают приоритет мощным ингибиторам P2Y₁₂ рецепторов, тикагрелору и прасугрелу, для проведения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в комбинации с аспирином [11–13]. Прасугрел используется у пациентов с известной коронарной анатомией, не получавших на догоспитальном этапе другие ингибиторы P2Y₁₂, а также только у пациентов, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Тикагрелор рекомендован пациентам с любым типом ОКС, вне зависимости от стратегии ведения. Клопидогрел рекомендован к использованию при недоступности или противопоказаниях к приему тикагрелора или прасугрела [11]. В субанализе исследования PLATO (PLATelet inhibition and Patient Outcomes) у больных с исходно запланированной консервативной стратегией лечения ОКС применение тикагрелора по сравнению с клопидогрелом приводило к большему снижению комбинированной точки — сердечно-сосудистой смерти/ИМ/инсультов (12,0% vs 14,3%, отношение рисков (ОР) 0,85, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,0, p=0,04) и общей смертности (6,10% vs 8,2%, ОР 0,75, 95% ДИ 0,61–0,93; p=0,01) [15]. При этом, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте больших кровотечений по критериям PLATO: 11,9% для пациентов, получавших тикагрелор и 10,3% для пациентов, получавших клопидогрел (ОР 1,17; ДИ 0,98–1,39; p=0,08). Между группами клопидогрела и тикагрелора не было обнаружено существенных различий по частоте больших кровотечений по критериям TIMI.

Исходя из научно-обоснованных данных по безопасной и эффективной стратегии ведения пациентов с ОКС, представленных в национальных [14, 16, 17] и международных [11–13] клинических руководствах, было решено провести оценку влияния применения блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов на целевые показатели программы развития здравоохранения.

Целью исследования является оценка влияния применения ДАТ ацетилсалициловой кислотой (АСК) и блокаторами рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов тикагрелором и клопидогрелом у пациентов с ОКС с интервенционной и консервативной тактикой лечения на целевые показатели ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”: смертность от БСК и смертность от ИМ.

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана ДАТ

В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты, с диагнозом ОКС, которым показана ДАТ. Согласно данным мониторинга ФГБУ “Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” Минздрава России, представленным на профильной комиссии главными внештатными специалистами-кардиологами Минздрава России, за первые 3 квартала 2018г было зарегистрировано 386186 случаев госпитализации пациентов в стационары с диагнозом ОКС.

При этом общее число ЧКВ среди пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, составило 119341 [18]. В данное исследование не включались пациенты, которым была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), в силу исключения данной когорты пациентов из исследования PLATO. В связи с отсутствием статистических данных, для целей данного исследования, было сделано предположение, что пациенты, которым был проведен тромболизис, были равномерно распределены среди когорт пациентов с инвазивной и консервативной тактикой лечения. Общее количество пациентов с учетом экстраполяции количества пациентов на год представлено в таблице 1.

Таким образом в качестве когорты пациентов, получивших инвазивное лечение, в данном исследовании рассматривались все пациенты с ОКС, которым было проведено ЧКВ (без предшествующего ТЛТ для пациентов с ИМпST), в свою очередь в качестве когорты пациентов, получивших консервативное лечение, в данном исследовании принимались пациенты с ОКС, которым не было проведено ни ЧКВ, ни ТЛТ.

В рамках данного исследования рассматривается применение лекарственных препаратов тикагрелор

Таблица 1

Расчет целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана ДАТ

Показатель	Значение (9 месяцев)	Экстраполированное значение за год
Количество госпитализаций с диагнозом ОКС	386186	514915
Количество пациентов с ОКС, получивших инвазивную терапию (ЧКВ)	119341	159188
Количество пациентов с ОКС, получивших консервативную терапию		355727
Доля пациентов с ОКС, получивших инвазивную терапию (ЧКВ)	31%	
Доля пациентов с ОКС, получивших консервативную терапию	69%	
Количество пациентов с ОКС, получивших ТЛТ	29317	39089
Количество пациентов с ОКС, получивших инвазивную терапию и рассматриваемых в данном исследовании		147103
Количество пациентов с ОКС, получивших консервативную терапию и рассматриваемых в данном исследовании		328723

Таблица 2

Конечные точки среди пациентов с ОКС с исходно запланированной инвазивной стратегией ведения ЧКВ [25]

Исход	Тикагрелор+АСК*	Клопидогрел+АСК*
Смерть от любой причины, из них:	3,9	5,0
Сердечно-сосудистая смерть	3,4	4,3

Примечание: * — расчетные значения, оцененные в % к 360-му дню по методу Каплана-Мейера.

Таблица 3

Конечные точки среди пациентов с ОКС с исходно запланированной неинвазивной стратегией ведения [25]

Исход	Тикагрелор+АСК*	Клопидогрел+АСК*
Смерть от любой причины, из них:	6,1	8,2
Сердечно-сосудистая смерть	5,5	7,2

Примечание: * — расчетные значения, оцененные в % к 360-му дню по методу Каплана-Мейера.

и клопидогрел в составе ДАТ совместно с АСК в соответствии с инструкциями по медицинскому применению у пациентов с ОКС [19, 20].

В соответствии с утвержденными стандартами оказания специализированной медицинской помощи при ИМпST, ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), а также нестабильной стенокардии [21, 22], усредненный показатель частоты предоставления ингибиторов агрегации тромбоцитов равен 1, т.е. антиагреганты должны назначаться всем пациентам без исключения. Соответственно, в рамках настоящего исследования сделано предположение, что для 100% пациентов выбранной популяции с ОКС уже доступна ДАТ с клопидогрелом, поэтому была проведена оценка дополнительного влияния на выполнение целевых показателей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, применения тикагрелора в составе ДАТ у 100% той же популяции пациентов.

Методика расчета достижения целевых показателей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”: “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” при применении различных видов ДАТ у целевой популяции пациентов с ОКС

Основываясь на данных об оценке численности постоянного населения в РФ на 1 января 2019г [23]

и целевых показателей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” на 2019-2020гг [7] рассчитывался абсолютный целевой показатель смертности как от БСК, так и от ИМ в каждом регионе страны.

Для расчета смертей, которые можно предотвратить, используя ДАТ тикагрелор+АСК вместо клопидогрел+АСК вся когорта пациентов разбивалась на две группы: пациенты с инвазивной тактикой лечения (ЧКВ) и пациенты на консервативной терапии.

В свою очередь влияние применения лекарственного препарата тикагрелор в составе ДАТ у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, по сравнению с применением ДАТ с клопидогрелом оценивалось на основе данных клинической эффективности субанализа PLATO для пациентов с исходно запланированной инвазивной тактикой лечения [24]. Исходы для альтернативных терапий представлены в таблице 2.

В случае консервативной терапии, смертность оценивалась на основании субанализа PLATO для пациентов с исходно запланированной неинвазивной тактикой лечения [15]. Исходы для терапий сравнения представлены в таблице 3.

Для целей данного анализа было сделано предположение, что доля смертей от ИМ среди смертности от ССЗ в PLATO соответствует доле смертей от ИМ

среди смертности от ИМ и инсульта в РФ. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики [25] в 2018г в РФ от ИМ умерло 56904 пациента, от инсульта 263573. Таким образом, доля смертности от ИМ составила 17,8%. Также было принято допущение о том, что в текущей практике ДАТ все пациенты получают клопидогрел+АСК.

Основываясь на данных мониторинга ФГБУ “ЦНИИОИЗ” Минздрава России, для каждого региона, исходя из количества пациентов с инвазивной тактикой лечения и пациентов с консервативной тактикой лечения, рассчитывались показатели смертности в практике лечения целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. Далее рассчитывалось какой доли целевых показателей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в 2020г удалось бы достичь при применении ДАТ с тикагрелором вместо клопидогрела.

Результаты

Оценка дополнительного влияния применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТ на выполнение целевых показателей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в 2020г у пациентов с ОКС, была проведена на основании данных клинической эффективности субанализа PLATO, где сравнивались влияние на сердечно-сосудистую смертность и частоту возникновения сердечно-сосудистых событий при применении тикагрелора и клопидогрела в составе ДАТ у пациентов с ОКС с исходно запланированной инвазивной и неинвазивной тактикой лечения.

В таблицах 4 и 5 приведен расчет влияния тикагрелора на достижение целевых показателей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” “смертность от БСК” и “смертность от ИМ”, соответственно, в 2020г в когорте пациентов с ОКС, которым

Таблица 4

Оценка влияния тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в составе ДАТ на достижение целевого показателя “смертность от БСК” ФП “Борьба с ССЗ” в 2020г

Регион	Целевой показатель: смертность от БСК (на 100 тыс. населения) 2019г	Целевой показатель: смертность от БСК (на 100 тыс. населения) 2020г	Целевой показатель: смертность от БСК (абс. показатель) 2019г	Целевой показатель: смертность от БСК (абс. показатель) 2020г	Количество смертей, которое необходимо предотвратить, для достижения целевого показателя	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить, используя тикагрелор (vs клопидогрел)	% достижения целевого показателя при применении тикагрелора
Российская федерация	545,0	525,0	800700	772010	28690	7199	25%
Алтайский край	540,0	520,0	12597	12131	467	112	24%
Амурская область	424,6	423,6	3368	3360	8	51	646%
Архангельская область	697,1	675,6	7976	7730	246	48	20%
Астраханская область	530,0	520,0	5375	5273	101	38	37%
Белгородская область	664,8	640,6	10287	9913	374	59	16%
Брянская область	720,0	695,0	8641	8341	300	86	29%
Владимирская область	774,1	749,6	10573	10238	335	117	35%
Волгоградская область	626,5	608,0	15710	15246	464	79	17%
Вологодская область	713,1	689,3	8327	8049	278	66	24%
Воронежская область	566,7	554,7	13192	12912	279	118	42%
Еврейская автономная область	660,7	625,5	1057	1000	56	6	11%
Забайкальский край	433,3	417,3	4618	4448	171	22	13%
Ивановская область	519,3	513,2	5215	5153	61	76	125%
Иркутская область	563,8	539,9	13519	12946	573	154	27%
Кабардино-Балкарская Республика	395,6	394,4	3427	3416	10	44	422%
Калининградская область	509,9	489,9	5110	4910	200	30	15%
Калужская область	673,1	649,6	6794	6557	237	51	21%
Камчатский край	529,3	512,6	1666	1613	53	16	31%
Карачаево-Черкесская Республика	338,0	329,0	1574	1532	42	24	56%
Кемеровская область	523,5	503,6	14000	13468	532	204	38%
Кировская область	667,0	640,0	8485	8141	343	77	22%
Костромская область	711,7	688,4	4535	4387	148	63	42%
Краснодарский край	507,2	491,2	28648	27744	904	164	18%
Красноярский край	469,0	465,0	13479	13364	115	127	110%
Курганская область	545,0	525,0	4549	4382	167	57	34%
Курская область	650,0	625,0	7196	6919	277	63	23%

Таблица 4. Продолжение

Ленинградская область	570,3	554,8	10538	10252	286	76	27%
Липецкая область	546,7	526,4	6254	6022	232	62	27%
Магаданская область	466,9	449,9	659	635	24	4	15%
Московская область	482,3	461,9	36653	35103	1550	236	15%
Мурманская область	545,0	525,0	4077	3927	150	58	39%
Ненецкий автономный округ	348,9	339,1	153	149	4	1	27%
Нижегородская область	592,0	566,0	19031	18195	836	175	21%
Новгородская область	899,2	872,5	5398	5238	160	20	12%
Новосибирская область	586,3	557,6	16378	15576	802	143	18%
Омская область	466,0	460,5	9060	8953	107	118	111%
Оренбургская область	577,0	557,0	11327	10934	393	98	25%
Орловская область	861,2	834,7	6368	6172	196	54	28%
Пензенская область	682,5	665,3	8996	8769	227	84	37%
Пермский край	610,0	590,0	15926	15404	522	139	27%
Приморский край	617,9	592,0	11757	11264	493	122	25%
Псковская область	1012,5	975,0	6375	6139	236	36	15%
Республика Адыгея	610,0	580,0	2774	2638	136	30	22%
Республика Алтай	378,3	366,1	828	801	27	4	14%
Республика Башкортостан	475,2	459,1	19250	18598	652	198	30%
Республика Бурятия	419,8	411,4	4128	4045	83	39	47%
Республика Дагестан	197,1	196,7	6083	6070	12	69	559%
Республика Ингушетия	129,9	127,4	646	634	12	13	105%
Республика Калмыкия	408,9	397,5	1115	1084	31	16	51%
Республика Карелия	677,4	654,8	4187	4047	140	30	22%
Республика Коми	525,5	510,0	4363	4234	129	30	23%
Республика Крым	734,9	698,1	14050	13346	704	99	14%
Республика Марий Эл	520,0	511,4	3538	3479	59	19	33%
Республика Мордовия	410,0	408,5	3262	3250	12	41	345%
Республика Саха (Якутия)	347,3	331,3	3358	3204	155	42	27%
Республика Северная Осетия — Алания	552,0	533,0	3860	3727	133	26	20%
Республика Татарстан	548,0	528,4	21364	20600	764	190	25%
Республика Тыва	286,8	275,8	930	895	36	6	16%
Республика Хакасия	572,8	547,0	3071	2933	138	44	32%
Ростовская область	583,3	565,3	24512	23756	756	244	32%
Рязанская область	595,4	574,2	6634	6397	236	49	21%
Самарская область	524,5	505,7	16695	16097	598	199	33%
Санкт-Петербург	595,1	575,4	32040	30979	1061	228	22%
Саратовская область	669,2	651,2	16334	15895	439	186	42%
Сахалинская область	315,5	313,3	1545	1534	11	13	125%
Свердловская область	608,0	586,4	26239	25307	932	344	37%
Севастополь	675,0	615,0	2992	2726	266	16	6%
Смоленская область	610,7	591,2	5755	5571	184	30	16%
Ставропольский край	583,7	555,6	16316	15530	785	191	24%
Тамбовская область	566,1	547,5	5751	5562	189	48	25%
Тверская область	706,8	652,8	8974	8288	686	85	12%
Томская область	468,1	446,8	5044	4814	229	54	24%
Тульская область	629,7	623,4	9312	9219	93	67	72%
Тюменская область без автономных округов	477,4	465,1	7250	7063	187	64	34%
Удмуртская Республика	498,1	487,9	7508	7355	154	85	55%
Ульяновская область	688,9	661,4	8531	8191	341	74	22%
Хабаровский край	583,9	554,7	7716	7330	386	84	22%
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	238,4	234,5	3966	3902	65	85	131%

Таблица 4. Продолжение

Челябинская область	532,1	512,4	18494	17810	685	214	31%
Чеченская Республика	224,6	223,7	3272	3259	13	28	214%
Чувашская Республика	435,1	423,7	5323	5184	139	52	37%
Чукотский автономный округ	382,5	382,3	190	190	0	1	941%
Ямало-Ненецкий автономный округ	190,0	189,0	1029	1023	5	17	310%
Ярославская область	553,3	532,7	6969	6710	259	55	21%
Москва	525,0	495,0	66635	62828	3808	410	11%

Таблица 5

**Оценка влияния тикагрелора в сравнении с клопидогрелом
на достижение целевого показателя “смертность от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” в 2020г**

Регион	Целевой показатель: смертность от ИМ (на 100 тыс. населения) 2019г	Целевой показатель: смертность от ИМ (на 100 тыс. населения) 2020г	Целевой показатель: смертность от ИМ (абс. показатель) 2019г	Целевой показатель: смертность от ИМ (абс. показатель) 2020г	Количество смертей, которое необходимо предотвратить, для достижения целевого показателя	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить, используя тикагрелор (vs. клопидогрел)	% достижения целевого показателя при применении тикагрелора
Российская федерация	37,1	35,7	54 530	52 512	2018	1278	63%
Алтайский край	31,3	30,1	730	702	28	20	71%
Амурская область	30,6	29,5	243	234	9	9	104%
Архангельская область	44,2	42,6	506	487	18	9	47%
Астраханская область	49,6	47,7	503	484	19	7	35%
Белгородская область	22,5	21,7	348	336	12	11	85%
Брянская область	44,9	43,2	539	518	20	15	75%
Владимирская область	41,5	40,0	567	546	20	21	101%
Волгоградская область	52,2	50,3	1309	1261	48	14	29%
Вологодская область	54,0	52,0	631	607	23	12	50%
Воронежская область	22,0	21,1	512	491	21	21	100%
Еврейская автономная область	43,8	42,2	70	67	3	1	44%
Забайкальский край	43,9	42,3	468	451	17	4	23%
Ивановская область	23,8	22,9	239	230	9	14	150%
Иркутская область	42,7	41,1	1024	985	38	27	71%
Кабардино-Балкарская Республика	14,2	13,6	123	118	5	8	150%
Калининградская область	22,6	21,7	226	217	9	5	60%
Калужская область	48,8	47,0	493	474	18	9	50%
Камчатский край	38,8	37,4	122	118	4	3	65%
Карачаево-Черкесская Республика	11,7	11,3	54	53	2	4	225%
Кемеровская область	44,2	42,6	1182	1139	43	36	85%
Кировская область	36,0	34,7	458	441	17	14	82%
Костромская область	59,3	57,1	378	364	14	11	80%
Краснодарский край	33,0	31,8	1864	1796	68	29	43%
Красноярский край	71,3	68,7	2049	1974	75	22	30%
Курганская область	32,4	31,2	270	260	10	10	101%
Курская область	45,6	43,9	505	486	19	11	60%
Ленинградская область	35,2	33,9	650	626	24	14	56%
Липецкая область	27,8	26,8	318	307	11	11	96%
Магаданская область	55,1	53,1	78	75	3	1	23%
Московская область	43,8	42,2	3329	3207	122	42	35%
Мурманская область	37,3	35,9	279	269	10	10	99%
Ненецкий автономный округ	38,0	36,6	17	16	1	0	33%
Нижегородская область	36,7	35,3	1180	1135	45	31	69%
Новгородская область	42,5	40,9	255	246	10	4	37%

Таблица 5. Продолжение

Новосибирская область	32,6	31,4	911	877	34	25	76%
Омская область	43,3	41,7	842	811	31	21	68%
Оренбургская область	44,7	43,0	877	844	33	17	52%
Орловская область	59,6	57,5	441	425	16	10	62%
Пензенская область	38,3	36,9	505	486	18	15	81%
Пермский край	34,3	33,1	896	864	31	25	79%
Приморский край	88,6	85,3	1686	1623	63	22	35%
Псковская область	74,6	71,8	470	452	18	6	36%
Республика Адыгея	42,6	41,0	194	186	7	5	72%
Республика Алтай	18,3	17,7	40	39	1	1	50%
Республика Башкортостан	18,9	18,2	766	737	28	35	124%
Республика Бурятия	22,5	21,7	221	213	8	7	88%
Республика Дагестан	4,6	4,4	142	136	6	12	199%
Республика Ингушетия	3,6	3,5	18	17	0	2	466%
Республика Калмыкия	29,5	28,4	80	77	3	3	93%
Республика Карелия	41,7	40,2	258	248	9	5	58%
Республика Коми	33,0	31,8	274	264	10	5	53%
Республика Крым	27,3	26,3	522	503	19	18	92%
Республика Марий Эл	20,8	20,0	142	136	5	3	62%
Республика Мордовия	23,0	22,1	183	176	7	7	102%
Республика Саха (Якутия)	27,1	26,1	262	252	10	7	77%
Республика Северная Осетия — Алания	31,7	30,5	222	213	8	5	55%
Республика Татарстан	46,3	44,6	1805	1739	66	34	51%
Республика Тыва	29,3	28,2	95	91	4	1	29%
Республика Хакасия	40,4	38,9	217	209	8	8	98%
Ростовская область	38,7	37,3	1626	1567	59	43	74%
Рязанская область	42,9	41,3	478	460	18	9	49%
Самарская область	32,3	31,1	1028	990	38	35	92%
Санкт-Петербург	44,8	43,1	2412	2320	92	41	44%
Саратовская область	44,3	42,6	1081	1040	41	33	80%
Сахалинская область	47,1	45,3	231	222	9	2	27%
Свердловская область	40,5	39,0	1748	1683	65	61	94%
Севастополь	31,9	30,8	141	137	5	3	57%
Смоленская область	41,2	39,7	388	374	14	5	38%
Ставропольский край	40,9	39,4	1143	1101	42	34	81%
Тамбовская область	38,4	37,0	390	376	14	9	60%
Тверская область	61,3	59,1	778	750	28	15	54%
Томская область	67,5	65,0	727	700	27	10	36%
Тульская область	33,9	32,6	501	482	19	12	62%
Тюменская область без автономных округов	23,7	22,8	360	346	14	11	83%
Удмуртская Республика	26,5	25,5	399	384	15	15	100%
Ульяновская область	62,9	60,6	779	750	28	13	46%
Хабаровский край	47,9	46,1	633	609	24	15	63%
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	13,4	12,9	223	215	8	15	181%
Челябинская область	44,1	42,5	1533	1477	56	38	68%
Чеченская Республика	12,0	11,5	175	168	7	5	68%
Чувашская Республика	32,7	31,5	400	385	15	9	63%
Чукотский автономный округ	39,3	37,8	20	19	1	0	22%
Ямало-Ненецкий автономный округ	21,2	20,5	115	111	4	3	79%
Ярославская область	44,8	43,1	564	543	21	10	46%
Москва	24,2	23,3	3072	2957	114	73	64%

было выполнено ЧКВ, и пациентов с консервативной тактикой лечения.

Применение тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС в течение года может помочь дополнительно предотвратить 7199 смертей, что может обеспечить прирост в достижении целевого показателя “снижение смертности от БСК” ФП “Борьба с ССЗ” в 2020г в РФ на 25%.

Анализ показывает существенные различия между регионами по величине эффекта применения тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с клопидогрелом на выполнение целевого показателя “снижение смертности от БСК”, что объясняется различиями в эпидемиологической ситуации, базовых и плановых значениях показателей, определенных для каждого региона в паспорте ФП “Борьба с ССЗ”. В рамках данного исследования, для ряда регионов было продемонстрировано достижение целевого показателя “снижение смертности от БСК” свыше 100%. Это означает, что применение ДАТ с тикагрелором в течение года у пациентов высокого риска позволит предотвратить больше смертей, чем требуется согласно паспорту ФП “Борьба с ССЗ” на 2020г для достижения целевого показателя “снижение смертности от БСК” в конкретном регионе.

Применение тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС в течение года по сравнению с клопидогрелом позволяет дополнительно предотвратить 1278 смертей, что обеспечивает прирост в достижении целевого показателя “снижения смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” в 2020г в РФ на 63%.

Дополнительный целевой показатель “снижение смертности от ИМ” является составной частью целевого показателя “снижение смертности от БСК”, поэтому для него также свойственна вариабельность в регионах РФ, связанная с различиями в эпидемиологической ситуации, базовых и плановых значениях показателей ФП “Борьба с ССЗ”. Данное исследование демонстрирует, что применение тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с клопидогрелом у пациентов высокого риска в течение года обеспечивает прирост в достижении целевого показателя “снижения смертности от ИМ” по регионам РФ от 6% до 941%. Достижение целевого показателя “снижение смертности от ИМ” свыше 100% означает, что применение ДАТ с тикагрелором позволит предотвратить больше смертей от повторного ИМ, чем требуется согласно паспорту ФП “Борьба с ССЗ” на 2020г для достижения целевого показателя “снижение смертности от ИМ” в конкретном регионе.

Обсуждение

Постановление Правительства РФ от 30.11.2019 № 1569 “О внесении изменений в государственную

программу РФ “Развитие здравоохранения” открывает возможность обеспечить пациентов высокого риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, аортокоронарное шунтирование, ЧКВ со стентированием или катетерную аблацию лекарственными препаратами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и заболеваний в целях обеспечения достижения целей, показателей и результатов ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” согласно перечню лекарственных препаратов, утвержденному специальным приказом Министерства здравоохранения РФ (далее — Перечень). Данный Перечень содержит 23 лекарственных препарата. Насколько нам известно, это первая работа, посвященная оценке влияния применения препаратов из Перечня на достижение целевых показателей ФП “Борьба с ССЗ”.

Безусловно, выбор препарата в каждом конкретном случае необходимо делать исходя из клинической ситуации и положений соответствующих клинических рекомендаций. Однако при прочих равных условиях при выборе конкретной схемы терапии, осуществляемой в рамках реализации ФП, включающих лекарственное обеспечение, представляется целесообразным также руководствоваться и целями ФП, в рамках которого происходит государственное финансирование лекарственного обеспечения. Такой подход позволит обеспечить целевое расходование выделяемых на лекарственное обеспечение средств и будет способствовать выполнению достижения целей, показателей и максимальным результатам при реализации ФП в субъектах РФ.

Предлагаемый в настоящей работе подход, базирующийся на сравнительной оценке влияния клинической эффективности лекарственных альтернатив на показатели смертности от БСК, представляется рациональным для выбора препарата, способного, внести более значимый вклад в достижение целевых показателей ФП “Борьба с ССЗ”. В группе антиагрегантов, включенных в Перечень, проведенная оценка влияния тикагрелора в сравнении с клопидогрелом на достижение целевых показателей продемонстрировала, что применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС с применением интервенционной и консервативной схем лечения в течение года позволит:

- предотвратить дополнительно 7199 случаев смерти в год от болезней системы кровообращения, что обеспечит выполнение целевого показателя по снижению смертности от БСК в РФ в 2020г на 25%;
- предотвратить дополнительно 1278 случаев смерти от повторного ИМ, что обеспечит выполнение целевого показателя по снижению смертности от ИМ в РФ в 2020г на 63%.

Ограничения исследования. Анализ проводился на основании данных, полученных в РКИ, поэтому

БРИЛИНТА®
включена в перечень
ЖНВЛП - ОНЛС

ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТМ МИОКАРДА
ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на **21%**
по сравнению с клопидогрелом к 12 месяцу терапии¹

(ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

 **БРИЛИНТА®**
тикагрелор таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения **БРИЛИНТА®** 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $1/100$), нечасто ($\geq 1/1000$, $1/1000$), редко ($\geq 1/10000$, $1/10000$). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко — гиперурикемия. Нервная система: нечасто — внутречерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Пищеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. Кожа и подкожные ткани: часто — подкожные или кожные геморагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. Репродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными препаратами,
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57;
2. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р. [Электронный ресурс]. 21.01.2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72-23-48/>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата
ООО «АстраЗенка Фармасытикалз», Россия 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21. стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 98, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
ВР RU-5192 Дата одобрения: 14.03.2019 Дата истечения: 13.03.2021

AstraZeneca 

полученные результаты могут не вполне соответствовать данным реальной клинической практики в РФ.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительный потенциал применения тикагрелора в составе ДАТ для вторичной профилактики ССЗ у пациентов высокого риска для достижения целевых показателей и выполнения задач ФП “Борьба с ССЗ”. Важно отметить, что влияние применения тикагрелора в составе ДАТ оказалось существенным как на целевой показатель по снижению смертности от БСК (25%), так, в особенности, и на целевой показатель по снижению смертности от ИМ

(63%). Таким образом, применение тикагрелора у пациентов с ОКС будет ощутимо способствовать достижению целей как ФП “Борьба с ССЗ”, так и национального проекта “Здравоохранения” в целом. Препарат тикагрелор может быть рекомендован для максимально широкого применения в рамках реализации программы “Развитие здравоохранения” в субъектах РФ, территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи региональных программ льготного лекарственного обеспечения пациентов с ОКС.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

1. Newsletter of the World Health Organization Basic information on cardiovascular diseases. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the global burden of disease 2010 Circulation. 2014;129:1483-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042.
3. Alekhan BG, Ganyukov VI, Manoshkina EM, et al. Revascularization in myocardial infarction with ST segment elevation in the Russian Federation. Analysis of the results of 2018. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2019;6(2):89-97. (In Russ.) Алексан Б.Г., Ганюков В.И., Маношкина Е.М. и др. Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. Анализ результатов 2018 года. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2):89-97. doi:10.24183/2409-4080.
4. Federal State Statistics Service (Rosstat) Russian statistical yearbook 2019. Statistical handbook. Moscow 2019. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Российский статистический ежегодник 2019. Статистический сборник. Москва 2019. <https://www.gks.ru/folder/210/document/12994>.
5. Decree of the President of the Russian Federation of May 7, 2018 No. 204 “On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024”. (In Russ.) Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 “О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года”. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200>.
6. Passport of the national project “Healthcare”. (In Russ.) Паспорт национального проекта “Здравоохранение” <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOWeWajK1p rKDEpRegEcdul.pdf>.
7. Passport of the federal project “Fight against Cardiovascular Diseases”. (In Russ.) Паспорт федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/710/original/FP_Bor'ba_s_serdechno-sosudistymi_zabolevaniyami.pdf?1565344425.
8. Decree of the Government of the Russian Federation of 30.11.2019 N 1569 “On amendments to the state program of the Russian Federation” Development of health care”. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 30.11.2019 N 1569 “О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения”. <https://rulings.ru/government/Postanovlenie-Pravitelstva-RF-ot-30.11.2019-N-1569/>.
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 9, 2020 No. 1n “On approval of the list of drugs for medical use to provide for one year on an outpatient basis persons who suffered an acute violation of cerebral circulation, myocardial infarction, and also who underwent aortocoronary bypass surgery, angioplasty of coronary arteries with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases”. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020 г. № 1н “Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний”. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73362529/>.
10. The order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-r On approval of the list of vital and essential drugs for medical use for 2020, the list of drugs for medical use, including drugs for medical use, prescribed by the decision of the medical commissions of medical organizations, the list of medicines intended to provide people with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, as well as the minimum assortment of drugs needed to provide medical care. (In Russ.) Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/>.
11. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC Focused update on dual antiplatelet therapy in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2018;39:213-54. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
13. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
14. Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):6-52. (In Russ.) Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):6-52. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-6-52>.
15. James SK, Roe MT, Cannon CH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ 2011;342:d3527. doi:10.1136/bmj.d3527.
16. Ruda MYa, Averkova OV, Golitsyn SP, et al. Clinical recommendations. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Year of approval (frequency of review): 2016 (review every 3 years) (In Russ.) Руда М.Я., Аверкова О.В., Голицын С.П. и др. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года) ID: KP157 <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/135>.
17. Ruda MYa, Averkova OV, Panchenko EP, et al. Clinical recommendations. Acute coronary syndrome without ST segment elevation of an electrocardiogram in adults. (In Russ.) Руда М.Я., Аверкова О.В., Панченко Е.П., Явлов И.С. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы у взрослых. ID: KP154 <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/132>.
18. Data from the Central research Institute of health organization and informatization of the Ministry of health of the Russian Federation presented at the meeting of the profile Commission of the Ministry of health of the Russian Federation on cardiology co-chaired by chief freelance cardiologists S.A. Boytsov and E.V. Shlyakhto on April 17, 2019, in Saint Petersburg. (In Russ.) Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации представленные на заседании профильной комиссии Минздрава России по кардиологии под сопредседательством главных внештатных специалистов кардиологов С.А. Бойцова и Е.В. Шлякто 17 апреля 2019 г., в Санкт-Петербурге. Презентация. <https://box.almazovcentre.ru/index.php/s/EYpf3hPX5OrViHq?fbclid=IwAR3jBOaHpf3P13ztI7uUBAhjo1Jem6MYsFZ9RubSQbeg1Iwgrqp5uDVfs>

19. Instructions for use of the drug Brilinta®. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата Брилинта®. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fcd646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=.
20. Instructions for medical use of the drug Clopidogrel. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клопидогрел.: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e92ecc0-6ae7-4c88-a79c-3ef546014221&t=.
21. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 1, 2015 No. 405an "On approval of the standard of specialized medical care for unstable angina, acute and repeated myocardial infarction (without raising the ST segment of the electrocardiogram)". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 405ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9228-prikaz-ministerstvazdravoohraneniya-rf-ot-1-iyulya-2015-g405an-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-nestabilnoy-stenokardii-ostrom-i-povtornom-infarktmiokarda-bez-pod-ema-segmenta-st-elektrokardiogrammy>.
22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 1, 2015 No. 404an "On approval of the standard of specialized medical care for acute myocardial infarction (with the rise of the ST segment of the electrocardiogram)". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 404ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9229prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-1-iyulya-2015-g-404an-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-ostrom-infarkte-miokarda-s-podemom-segmenta-st-elektrokardiogrammy>.
23. Estimation of the number of resident population on January 1, 2019 and on average for 2018. Federal State Statistics Service. (In Russ.) Оценка численности постоянного населения на 1 января 2019 года и в среднем за 2018 год. Федеральная служба государственной статистики: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Popul2019.xls>.
24. Cannon C, Harrington R, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):283-93. doi:10.1016/S0140-6736(09)62191-7.
25. Demographic Yearbook of Russia 2019. Federal State Statistics Service. (In Russ.) Демографический ежегодник России 2019. Федеральная служба государственной статистики. <https://gks.ru/folder/210/document/13207> проверено 01.02.2020.

Оценка возможности использования генетического тестирования для повышения эффективности антигипертензивной терапииДроботья Н. В.¹, Арутюнян Л. В.², Пироженов А. А.¹, Калтыкова В. В.¹

Цель. Сопоставить эффекты 3-месячной терапии фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (периндоприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамид) в генетически гетерогенных подгруппах больных артериальной гипертензией (АГ) для оценки возможности выбора режима антигипертензивной терапии, основанной на результатах генетического тестирования.

Материал и методы. Для реализации поставленной цели обследован 41 больной АГ 1-2 степени с недостаточной эффективностью предшествующей антигипертензивной терапии и 20 здоровых лиц, для сравнения частоты встречаемости полиморфизма генов в Ростовской области. Больным АГ был выполнен стандартный объем обследования, а также молекулярно-генетическое исследование по определению наиболее клинически значимых полиморфных генов, участвующих в патогенезе АГ.

Результаты. Установлена связь между клиническими и морфофункциональными особенностями АГ у обследованного контингента больных с полиморфизмом генов *AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*: -786, из которых 3 полиморфных гена (*AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*) кодируют активность ангиотензинпревращающего фермента. Проведена оценка терапевтической эффективности назначения в качестве стартовой антигипертензивной терапии препарата из класса ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в классической комбинации с тиазидоподобным диуретиком.

Сопоставление эффектов использованной фиксированной комбинации периндоприла (10,0) и индапамид (2,5) (Нолипрел А Би-форте) в генетически гетерогенных подгруппах больных АГ позволило установить более выраженные антигипертензивные и органопротективные эффекты у лиц, имеющих в генотипе "мутантную" аллель 704С полиморфизма Т704С *AGT*. Продemonстрировано достоверно более значимое снижение артериального давления по стандартным показателям суточного мониторирования артериального давления ($p < 0,05$). Достоверно более значимое уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка ($p = 0,0001$), а также достоверное увеличение показателя трансмитрального кровотока (VE/VA МК), $p = 0,0024$. Положительное влияние терапии на все показатели жесткости артериальной стенки: уменьшение параметров скорости пульсовой волны ($p = 0,0035$), сосудистого возраста (VA) ($p = 0,00002$) и индекса отражения (Ri) ($p = 0,000001$), по сравнению с пациентами с отсутствием носительства "мутантной" аллели 704С гена *AGT*.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования генетических подходов для выработки персонализированной тактики медикаментозного лечения больных АГ с целью повышения ее эффективности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²ГБУ РО Областная клиническая больница № 2 Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Дроботья Н. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6373-1615, Арутюнян Л. В. — врач кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0001-6245-0427, Пироженов А. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-2571-4988, Калтыкова В. В. — доцент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2081-7790.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, AGT — ангиотензиноген, ADD1 — альфа аддуцин, AGTR1 — рецептор ангиотензина II типа 1, AGTR2 — рецептор ангиотензина II типа 2, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, CYP11B2 — альдостерон синтазы, GNB3 — b-субъединицы 3 G белка, NOS3 — эндотелиальной NO-синтазы, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СПВ — скорость пульсовой волны, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 15.05.2020

Рецензия получена 22.05.2020

Принята к публикации 26.05.2020



Для цитирования: Дроботья Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженов А. А., Калтыкова В. В. Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3911. doi:10.15829/1560-4071-2020-3911

Prospects of using genetic testing to increase the effectiveness of antihypertensive therapyDrobotya N. V.¹, Arutyunyan L. V.², Pirozhenko A. A.¹, Kaltykova V. V.¹

Aim. To compare the effects of 3-month therapy with a fixed-dose combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril) and a thiazide-like diuretic (indapamide) in genetically heterogeneous subgroups of patients with hypertension (HTN) for assessing the prospects of using genetic testing for choosing the antihypertensive treatment regimen.

Material and methods. Forty-one patients with grade 1-2 HTN with insufficient effectiveness of previous antihypertensive therapy and 20 healthy individuals were examined to compare the prevalence of gene polymorphism in the Rostov Oblast. Patients with HTN underwent standard diagnostic tests, as well as a molecular genetic test to determine the most clinically significant polymorphic genes involved in the pathogenesis of HTN.

Results. A relationship was found between the clinical and morphofunctional characteristics of HTN in patients with polymorphisms of *AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, and *NOS3* -786 genes, of which 3 polymorphic genes (*AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*) encode the activity of the angiotensin-converting enzyme. The effectiveness of using a combination of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor agent with a thiazide-like diuretic as an initial antihypertensive therapy was evaluated.

An analysis showed that fixed-dose combination of perindopril (10,0) and indapamide (2,5) (Noliprel A Bi-forте) in genetically heterogeneous subgroups of HTN patients displays a more pronounced antihypertensive and organ-protective effects in individuals with the mutant allele 704C of *AGT* T704C polymorphism. A significant decrease in blood pressure was demonstrated according to standard 24-hour moni-

toring ($p < 0,05$). A significant decrease in the left ventricular mass index ($p = 0,0001$), as well as a significant increase in the ratio of peak mitral flow velocity in early and late diastole (VE/VA) ($p = 0,0024$) were showed. There was a positive effect of therapy on arterial stiffness parameters: a decrease of the pulse wave velocity ($p = 0,0035$), vascular age ($p = 0,00002$) and reflection index (Ri) ($p = 0,000001$), compared with non-carriers of mutant allele 704C of AGT gene.

Conclusion. The results obtained indicate the promise of using genetic approaches to develop a personalized drug treatment strategy for HTN patients in order to increase its effectiveness.

Key words: hypertension, gene polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Relationships and Activities: not.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ²Regional Clinical Hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia.

Drobotya N.V.* ORCID: 0000-0002-6373-1615, Arutyunyan L.V. ORCID: 0000-0001-6245-0427, Pirozhenko A.A. ORCID: 0000-0002-2571-4988, Kaltykova V.V. ORCID: 0000-0003-2081-7790.

Received: 15.05.2020 **Revision Received:** 22.05.2020 **Accepted:** 26.05.2020

For citation: Drobotya N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A., Kaltykova V.V. Prospects of using genetic testing to increase the effectiveness of antihypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3911. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3911

Проблема артериальной гипертензии (АГ) постоянно находится в центре внимания профессионального кардиологического сообщества, о чем свидетельствует активное обсуждение соответствующих рекомендаций последних лет. Так, за последние годы увидели свет американские Рекомендации по предотвращению, выявлению, оценке и лечению АГ у взрослых [1], а в 2018 г. вышли европейские рекомендации по ведению больных с АГ [2] и национальные клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых” [3]. В этих рекомендациях подчеркивается, что, несмотря на совместные усилия по профилактике, лечению и реабилитации больных АГ, она по-прежнему остается одной из основных проблем современной кардиологии. Соответственно, еще более активной становится тактика ведения больных АГ и более строгим — подход к достижению целевых значений артериального давления (АД). В то же время хорошо известно, что уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. ассоциирован с развитием смертности и инвалидности в ~70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ишемической болезни сердца, геморрагических и ишемических инсультов [4]. Соответственно, адекватный контроль артериального давления (АД) является важнейшей задачей на всех этапах ведения больных АГ.

В арсенале кардиологов и терапевтов на сегодняшний день имеется несколько основных классов антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью. Однако несмотря на очевидные успехи в лечении больных АГ, по данным мониторинга Минздрава в среднем целевых цифр АД по Российской Федерации (РФ) удается достичь только у 60,3% пациентов, а в ряде регионов эта цифра еще ниже.

Выбор антигипертензивных препаратов и их комбинаций для лечения больных АГ основывается на их влиянии на то или иное звено патогенеза заболевания. Согласно данным исследования ПИФАГОР IV, самым назначаемым классом препаратов для лечения АГ является ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (24,2%), что обусловлено ее важ-

ной ролью в развитии и прогрессировании АГ [5]. Согласно данным российских фармакоэпидемиологических исследований, наиболее широко применяемой является комбинация иАПФ с диуретиком [6]. По данным крупных метаанализов [7, 8], иАПФ снижают общую и сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у больных АГ. В исследовании PROGRESS продемонстрировано, что иАПФ при длительном применении способны увеличивать продолжительность жизни больных.

Гипотензивное действие иАПФ, в первую очередь, связано с уменьшением продукции ангиотензина II, поэтому особая эффективность этой комбинации характерна для пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что подтверждено результатами крупных исследований (EUROPA, HOPE, QUOTE, PEACE). Антигипертензивный эффект мочегонных препаратов в некоторой степени ограничен реактивной гипертензией, связанной с активацией РААС, выраженность которой в значительной степени нивелируется при назначении иАПФ. На сегодняшний день одним из наиболее часто используемых иАПФ как в режиме монотерапии, так и в комбинациях, является периндоприл — препарат, характеризующийся мощной доказательной базой [9, 10]. Комбинация периндоприл + индапамид показала в исследованиях ADVANCE и HYVET снижение общей смертности на 10%. Для периндоприла хорошо доказаны кардио- и органопротективные эффекты.

В то же время наблюдения, основанные на реальной клинической практике, свидетельствуют, что препараты с высоко доказанной эффективностью нередко характеризуются у больных различной выраженностью гипотензивных и органопротективных эффектов. Существует точка зрения, что одной из причин подобных различий является полиморфизм генов. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют, что уровень АД зависит как от кардиоваскулярных и средовых факторов, так и от генетических маркеров, влияющих на индивидуальный риск развития АГ [11].

Рациональным основанием для выбора того или иного класса препаратов и/или их комбинаций у конкретного больного АГ с целью достижения наиболее эффективного контроля уровня АД, может послужить определение генетических маркеров, предопределяющих степень чувствительности к терапии.

В связи с этим остается актуальным поиск новых подходов, которые позволят обеспечить дальнейшее повышение эффективности антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Материалом для исследования послужила популяционная выборка неродственных индивидов русской национальности, длительно проживающих на территории Ростова-на-Дону и Ростовской области. Исследование состояло из двух этапов. На 1 этапе нами было обследовано 100 больных АГ: 65 женщин (65%) и 35 мужчин (35%) и 20 лиц без АГ и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (контрольная группа), для выявления частоты распределения полиморфизма генов в Ростовской области. На 2 этапе из основной группы больных (100 чел.) была выделена группа динамического мониторинга с недостаточной предшествующей антигипертензивной терапии, в которую вошли 41 больной АГ 1-2 степени, медиана возраста пациентов составила 53 [32;70] года, средняя длительность заболевания 7 [1;20] лет. Данная группа больных в течение 3 мес. получала стандартную антигипертензивную терапию фиксированной комбинацией, состоящей из блокатора РААС (иАПФ периндоприл, 10 мг) и тиазидоподобного диуретика (индапамид, 2,5 мг), которая наряду с антигипертензивным действием обладает способностью к восстановлению функции эндотелия. Повторно, на фоне терапии проводили оценку динамики показателей суточного профиля АД, эхокардиографии (ЭхоКГ) и жесткости сосудистой стенки, и сравнение эффектов антигипертензивной терапии в генетически гетерогенных подгруппах больных АГ.

Критериями включения в основную группу являлись возраст 30-75 лет; наличие подтвержденной АГ; давность АГ не менее 1 года; отсутствие симптоматической АГ; отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Критериями исключения являлись нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт; клапанные пороки сердца; наличие выраженной патологии печени в анамнезе и тяжелых нарушений функции почек, наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Больным АГ был выполнен стандартный объем обследования. Состояние ССС оценивали с помощью комплекса функциональных методов исследования: измерение АД по методу Короткова, электрокардио-

графическое обследование (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, суточное мониторирование АД (СМАД), ЭхоКГ, оценка ригидности сосудистой стенки.

Молекулярно-генетическое исследование по определению 9 вариантов полиморфизма генов: альфа аддуцина — *ADD1*; ангиотензиногена — *AGT*; рецептор ангиотензина II типа 1 — *AGTR1*; рецептор ангиотензина II типа 2 — *AGTR2*; альдостерон синтазы — *CYP11B2*; b-субъединицы 3 G белка — *GNB3* и эндотелиальной NO-синтазы — *NOS3* проводили на амплификаторе ДТ 96 производство ДНК-технологии (Россия). Способом определения вариантов полиморфизма генов являлась полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА или ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО “НПО ДНК-Технология”).

В качестве клинического материала для определения генетического полиморфизма использовался образец ДНК, выделенный из венозной крови пациента. Определение полиморфизма генов проводилось на базе клинично-диагностической лаборатории ГБУ РО “ОКБ № 2”.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. В тексте количественные данные представлены в виде медианы и квартильного разброса $Me [Q25; Q75]$, где Me — медиана, а $Q25$ и $Q75$ — значения нижнего и верхнего квартиля, соответственно, а также как среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). При обработке данных оценивался характер распределения показателей согласно критерию Шапиро-Уилка. Значимость различий непрерывных показателей оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Изменение показателей связанных групп (группа больных в динамике, до и после лечения) оценивалось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для сравнения бинарных данных использовались точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона. Правильность распределения частот генотипов в исследуемой выборке по отношению к популяции определяли путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеваниям судили по величине отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Использовались общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Для проведения данного исследования было получено разрешение независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Нолипрел® А
Би-форте

Индапамид + периндоприл

130
80

Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте

[illegible]

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье». 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru



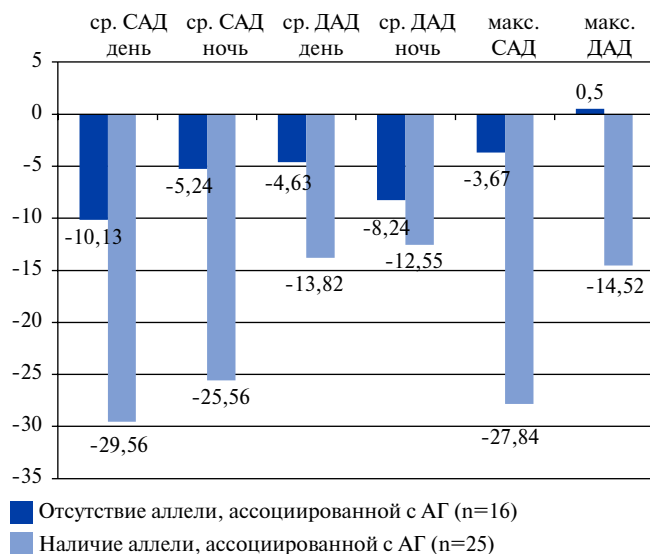


Рис. 1. Динамика показателей АД по данным СМАД на фоне лечения у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT*.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГТ — ангиотензиноген, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ср. САД — среднее систолическое артериальное давление, ср. ДАД — среднее диастолическое артериальное давление, макс. САД — максимальное систолическое артериальное давление, макс. ДАД — максимальное диастолическое артериальное давление.

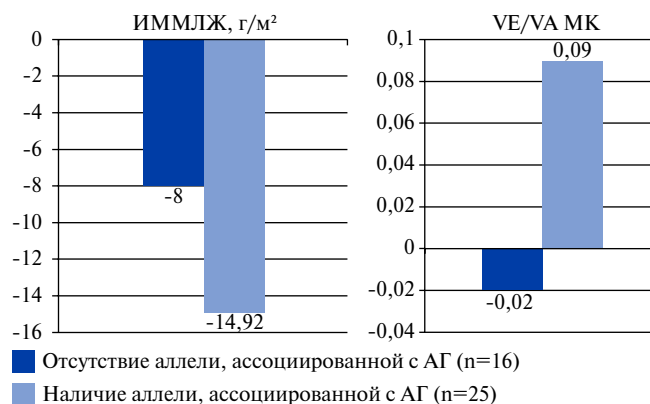


Рис. 2. Динамика ИММЛЖ и функциональных показателей левого желудочка на фоне медикаментозной терапии у больных АГ с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT*.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, VE/VA МК — отношение максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения.

Результаты и обсуждение

В процессе нашего исследования была установлено, что для больных АГ, проживающих в Ростовской области характерно наличие 5 полиморфных генов, участвующих в патогенезе данного заболевания: *AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*, из которых 3 полиморфных гена (*AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*) кодируют активность ангиотензинпревращающего фермента, 1 ген (*NOS3*) регулирует эффекты эндотелиальных факторов. С учетом выявленного полиморфизма генов нами проведена оценка терапевтической эффективности назначения в качестве стартовой антигипертензивной терапии препарата из класса ингибиторов РААС в классической комбинации с тиазидоподобным диуретиком.

Сопоставление эффектов использованной фиксированной комбинации периндоприла (10 мг) и индапамида (2,5 мг) в генетически гетерогенных подгруппах больных АГ позволило установить более выраженные антигипертензивные и органопротективные эффекты у лиц, имеющих в генотипе “мутантную” аллель Т704С полиморфизма Т704С *AGT*.

Продemonстрировано достоверно более значимое снижение АД по стандартным показателям СМАД. Динамика показателей АД по данным СМАД на фоне медикаментозной терапии у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT* представлена в виде разницы значений на рисунке 1.

Таким образом, у пациентов, носителей “мутантной” аллели С полиморфного маркера Т704С гена *AGT*, в условиях выбранного режима медикаментозной терапии отмечалось достоверно более значимое уменьшение средних, а также максимальных значений САД и диастолического АД (ДАД) по данным СМАД, по сравнению с пациентами с отсутствием носительства “мутантной” аллели ($p < 0,05$).

Улучшения морфофункциональных показателей сердца нашло отражение в статистически достоверном уменьшении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и улучшении функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ).

Динамика ИММЛЖ и функциональных показателей ЛЖ на фоне медикаментозной терапии у больных

Таблица 1

Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне медикаментозной терапии у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT*

Показатель мм рт.ст.	Δ значений показателя до и через 12 недель терапии				p
	Отсутствие “мутантной” аллели, n=16		Наличие “мутантной” аллели, n=25		
	M	σ	M	σ	
СПВ, м/с	-0,31	2,13	-1,97	1,54	0,0035
VA, лет	-1,03	3,72	-4,00	2,77	0,00002
Ri, %	-0.22	1.72	-5.72	3.46	0.000001

Примечание: M — среднее значение, σ — стандартное отклонение.

Сокращения: СПВ — скорости пульсовой волны, VA — сосудистый возраст, Ri — индекс отражения.

с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера T704C гена *AGT* представлена на рисунке 2.

Таким образом, у пациентов, носителей “мутантной” аллели С полиморфного маркера T704C гена *AGT*, на фоне выбранного режима медикаментозной терапии отмечалось достоверно более значимое уменьшение ИММЛЖ ($p=0,0001$), указывающее на регрессию гипертрофии ЛЖ, а также достоверное увеличение отношения пиковых скоростей на митральном клапане (VE/VA), ($p=0,0024$), свидетельствующее об улучшении диастолической функции ЛЖ.

В настоящее время сосудистая стенка рассматривается в качестве одного из основных органов-мишеней гипертензивного процесса, а повышение ее жесткости является высоковероятным предиктором макрососудистых осложнений при АГ, в частности, инсульта.

Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне медикаментозной терапии у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера T704C гена *AGT* отражена в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии выбранного режима медикаментозной терапии на все показатели жесткости артериальной стенки у больных, носителей “мутантной” аллели 704C полиморфного гена *AGT* по сравнению с пациентами с отсутствием носительства “мутантной” аллели.

Таким образом, полиморфизм генов является фактором, который может предопределять особенности индивидуального ответа на антигипертензивную терапию: у носителей аллели 704C гена *AGT* (по сравнению с гомозиготными носителями аллели Т) получены более выраженные антигипертензивные и органопротективные эффекты в процессе стандартной терапии, иАПФ (периндоприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамида).

Высокая распространенность АГ диктует необходимость создания новых алгоритмов в клинической

практике современного врача, направленных на формирование персонифицированного подхода к больным АГ. Одним из таких направлений является внедрение в практику генетического тестирования пациентов.

Современная медицинская наука уделяет важное внимание изучению молекулярно-генетических аспектов АГ, а именно выявление связи эффективности терапии с особенностями генетического тестирования [12]. Ряд исследований доказывает эффективность назначения антигипертензивных препаратов с учетом роли полиморфизма генов [13]. Эти данные, несомненно, открывают новые возможности для подбора персонифицированной терапии больному АГ с целью достижения более быстрого снижения АД до целевого уровня, защиты органов-мишеней, повышения качества жизни и снижения риска развития ССО.

Выбор антигипертензивной терапии с позиций генетического полиморфизма, продемонстрированный в работе, открывает новые возможности оптимизации терапии пациентов с АГ с целью защиты органов-мишеней, повышения качества жизни и снижения риска развития ССО.

Заключение

Таким образом, выбранный режим терапии, основанный на комбинации антигипертензивных препаратов, чье действие способствует блокаде одного из ключевых компонентов РААС и восстановлению функции эндотелия, продемонстрировал максимальную антигипертензивную, кардио- и вазопротективную эффективность в группе больных АГ с наличием аллели 704C полиморфного маркера T704C гена *AGT*.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования генетических подходов для выработки персонифицированной тактики медикаментозного лечения больных АГ с целью повышения ее эффективности.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

1. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; Nov 13. doi:10.22141/2307-1257.7.1.2018.122220.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):143-228. (In Russ.). 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
3. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.). Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекоменда-
5. Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YuB, et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. Russ J Cardiol. 2015;(1):59-66. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: Приверженность врачей. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):59-66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
6. Leonova MV, Churilin YY, Chapurin SA, et al. Pharmacoeconomic evaluation of antihypertensive treatment with fixed combination of Noprel on economic burden of arterial hypertension. Arterial Hypertension. 2010;16(2):208-14. (In Russ.) Леонова М.В., Чурилин Ю.Ю., Чапурин С.А. и др. Фармакоэкономическая оценка влияния терапии нопрелом на бремя артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):208-14. doi:10.18705/1607-419X-2010-2.
7. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers

- in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:131-42. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011.
8. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur. Heart J*. 2012;34:10. doi:10.1093/eurheartj/ehs075.
 9. Konradi AO. Angiotensin converting enzymeinhibitors in hypertension and beyond: The positionhardens. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2010;16(5):464-8. (In Russ.) Конради А.О. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и не только. Упрочение позиций. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(5):464-8. doi:10.18705/1607-419X-2010-5.
 10. Gendlin GE, Miller OA, Melekhov AV. Evidence-based choice of ACE inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4):87-92. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Миллер О.А., Мелехов А.В. Выбор ингибитора АПФ с точки зрения доказательной медицины. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4):87-92. doi:10.15829/1560-4071-2012-4-87-92.
 11. Koh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: genetic markers. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;(2):4-8. (In Russ.) Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015;(2):4-8.
 12. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Evaluation of hypotensive therapy efficiency in the group of neanic age patients in connection with polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *The Journal of scientific articles Health and Education Millennium*. 2017;19(10):106-8. (In Russ.) Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Оценка эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Журнал научных статей "Здоровье и образование в XXI веке"*. 2017;19(10):106-8. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49.
 13. Lozinsky S. Prediction of effectiveness of antihypertensive treatment in patients with consideration of the role of polymorphisms of angiotensin receptors ATR 1. *Kardiologiya*. 2013;53(11):49-54. (In Russ.) Лозинский С.Э. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у больных с учетом роли полиморфизма рецепторов ангиотензина АТР1. *Кардиология*. 2013;53(11):49-54.

Геморрагические осложнения терапии антикоагулянтами больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий. Опыт применения идаруцизумаба

Шпагина Л.А.^{1,2}, Котова О.С.^{1,2}, Шпагин И.С.¹, Локтин Е.М.^{1,2}, Рукавицына А.А.^{1,2}, Флягин Т.С.², Смарж Т.М.², Камнева Н.В.^{1,2}, Герасименко Д.А.^{1,2}, Аникина Е.В.^{1,2}, Пономарева А.В.¹

Цель. Установить особенности кровотечений при терапии прямыми оральными антикоагулянтами больных хронической сердечной недостаточностью (СН) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и фибрилляцией предсердий. Показать эффективность идаруцизумаба в комплексной терапии тяжелого желудочного кровотечения, развившегося на фоне антикоагулянтной терапии дабигатраном.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включены 150 больных неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших прямые оральные антикоагулянты, из них 75 с СН в сочетании с ХОБЛ (основная группа), 75 — с СН без коморбидности (группа сравнения). Группы сформированы методом подбора по индексу соответствия. Ковариантами для сопоставления были пол, возраст, риск кровотечения по HAS-BLED. Диагноз сердечной недостаточности соответствовал Федеральным клиническим рекомендациям, диагноз ХОБЛ — критериям GOLD 2011-2020. Оценивали частоту всех и больших кровотечений, кровотечений в жизненно-важные органы. Время наблюдения составило 14 (12; 16) мес. Для определения взаимосвязей применяли регрессионный анализ Кокса.

Результаты. Частота больших кровотечений в течение года в группе СН и ХОБЛ была достоверно больше, отношение рисков (ОР) 3,0 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-6,2), $p=0,02$ и не зависела от вида антикоагулянта. Гастроинтестинальные кровотечения составили 7 (9,3%) и 2 (2,7%) случая, ОР 3,5 (95% ДИ 1,1-7,3), $p=0,05$. У больных коморбидной патологией на риск больших и гастроинтестинальных кровотечений влияли: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, ОР 0,89 (95% ДИ 0,55-0,95) и ОР 0,88 (95% ДИ 0,50-0,98), соответственно, сывороточные концентрации NT-pro-BNP, ОР 1,10 (95% ДИ 1,05-2,14) и ОР 1,14 (95% ДИ 0,07-4,28), хемокин лиганда 18, ОР 1,15 (95% ДИ 1,11-5,75) и ОР 1,13 (95% ДИ 1,09-4,50). Представлен клинический случай применения идаруцизумаба для нейтрализации эффекта дабигатрана у больного с тяжелым кровотечением из эрозий пищевода, неклапанной фибрилляцией предсердий, СН и ХОБЛ. Нормокоагуляция была восстановлена в течение 4 ч, что позволило купировать кровотечение консервативными методами, способствовало успеху протившоковых мероприятий.

Заключение. Антикоагулянтная терапия больных фибрилляцией предсердий при сердечной недостаточности в сочетании с ХОБЛ ассоциирована с дополнительным риском больших кровотечений, особенно, гастроинтестинальных. При выборе антикоагулянта следует учитывать возможность эффективного восстановления коагуляции в случае кровотечения.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, кровотечения, идаруцизумаб.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²ГБУЗ Новосибирской области ГКБ № 2, Новосибирск, Россия.

Шпагина Л.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации; главный врач, ORCID: 0000-0003-0871-7551, Котова О.С.* — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации; врач пульмонолог, ORCID: 0000-0003-0724-1539, Шпагин И.С. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-3109-9811, Локтин Е.М. — д.м.н. доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета; зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-7370-6958, Рукавицына А.А. — зав. отделением анестезиологии и реанимации, ORCID: 0000-0001-9342-4416, Флягин Т.С. — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, Смарж Т.М. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии; зав. отделением онкологии, врач хирург, Камнева Н.В. — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, врач терапевт, ORCID: 0000-0003-3251-0315, Герасименко Д.А. — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, врач рентгенолог, ORCID: 0000-0001-5694-2206, Аникина Е.В. — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, врач терапевт, ORCID: 0000-0002-6047-1707, Пономарева А.В. — врач ординатор, ORCID: 0000-0002-9176-0966.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ok526@yandex.ru

АДФ — аденозиндифосфат, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СЗП — свежемороженая плазма, СН — сердечная недостаточность, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, CCL18 — хемокин лиганда 18, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, GOLD — Global initiative for chronic obstructive lung disease, E/é — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, NT-pro-BNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

Рукопись получена 15.05.2020

Рецензия получена 22.05.2020

Принята к публикации 25.05.2020



Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Флягин Т.С., Смарж Т.М., Камнева Н.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В., Пономарева А.В. Геморрагические осложнения терапии антикоагулянтами больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий. Опыт применения идаруцизумаба. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3921. doi:10.15829/1560-4071-2020-3921

Anticoagulant-related bleeding in patients with heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. Experience with Idarucizumab

Shpagina L. A.^{1,2}, Kotova O. S.^{1,2}, Shpagin I. S.¹, Loktin E. M.^{1,2}, Rukavitsyna A. A.^{1,2}, Flyagin T. S.², Smarzh T. M.², Kamneva N. V.^{1,2}, Gerasimenko D. A.^{1,2}, Anikina E. V.^{1,2}, Ponomareva A. V.¹

Aim. To study the characteristics of direct oral anticoagulant-related bleeding in patients with heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and atrial fibrillation. To show the efficacy of idarucizumab in complex therapy of severe gastrointestinal bleeding caused by dabigatran.

Material and methods. The single-center prospective observational study included 150 patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. Of these patients, 75 had heart failure in combination with COPD (experimental group) and 75 — HF without comorbidities (comparison group). Groups were formed by propensity score matching. Sex, age, bleeding risk by HAS-BLED score were covariates. HF was diagnosed in accordance with the criteria applied by Russian Federal clinical guidelines. COPD was diagnosed according to GOLD 2011-2020 criteria. Frequency of all bleeding, major bleeding, bleeding into critical organs were evaluated. Follow-up period was 14 (12; 16) months. Cox regression method was used to determine relationships.

Results. Annual rate of major bleeding in group of HF and COPD was higher (Hazard ratio (HR) 3,0, 95% confidence interval (CI) 1,1-6,2, $p=0,02$), regardless of which anticoagulant was used. Gastrointestinal bleeding occurs in 7 (9,3%) and 2 (2,7%) patients (HR 3,5, 95% CI 1,1-7,3, $p=0,05$). In subjects with comorbidity, major and gastrointestinal bleeding were associated with partial pressure of arterial oxygen (HR 0,89, 95% CI 0,55-0,95 and HR 0,88, 95% CI 0,50-0,98 respectively), serum NT-pro-BNP (HR 1,10, 95% CI 1,05-2,14 and HR 1,14, 95% CI 0,07-4,28, respectively) and chemokine ligand 18 (HR 1,15, 95% CI 1,11-5,75 and HR 1,13, 95% CI 1,09-4,50). A case of successful use of idarucizumab for reversal of dabigatran anticoagulant effect in the patient with severe bleeding from esophageal erosion, nonvalvular AF, HF and COPD was reported. Coagulation was restored within 4 hours, which allowed to stop bleeding conservatively and antishock measures were effective.

Conclusion. Anticoagulation therapy in patients with AF and comorbidity of HF and COPD is associated with additional risk of major bleeding, especially gastrointestinal. Possibility to reverse the anticoagulant effect is an important argument when choosing an anticoagulant for these patients.

Key words: direct oral anticoagulants, bleeding, idarucizumab.

Relationships and Activities: not.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk, Russia.

Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551, Kotova O. S.* ORCID: 0000-0003-0724-1539, Shpagin I. S. ORCID: 0000-0002-3109-9811, Loktin E. M. ORCID: 0000-0002-7370-6958, Rukavitsyna A. A. ORCID: 0000-0001-9342-4416, Flyagin T. S., Smarzh T. M., Kamneva N. V. ORCID: 0000-0003-3251-0315, Gerasimenko D. A. ORCID: 0000-0001-5694-2206, Anikina E. V. ORCID: 0000-0002-6047-1707, Ponomareva A. V. ORCID: 0000-0002-9176-0966.

Received: 15.05.2020 **Revision Received:** 22.05.2020 **Accepted:** 25.05.2020

For citation: Shpagina L. A., Kotova O. S., Shpagin I. S., Loktin E. M., Rukavitsyna A. A., Flyagin T. S., Smarzh T. M., Kamneva N. V., Gerasimenko D. A., Anikina E. V., Ponomareva A. V. Anticoagulant-related bleeding in patients with heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. Experience with Idarucizumab. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3921. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3921

Достиженные в последние годы успехи в снижении сердечно-сосудистой смертности в значительной степени обусловлены применением антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболий. Фибрилляция предсердий (ФП) — один из наиболее распространённых факторов риска тромбоэмболических событий и, следовательно, показаний к длительному применению антикоагулянтов. Эффективность антикоагуляции у больных ФП хорошо известна. Метаанализ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности антагониста витамина К варфарина (6 исследований, 2900 участников) и ацетилсалициловой кислоты (8 исследований, 4876 участников) у больных ФП показал, что именно варфарин снижает риск смерти. В сравнении с плацебо в результате терапии варфарином относительное снижение риска смерти составило 26% (95% доверительный интервал (ДИ) 3-43), в группе ацетилсалициловой кислоты было статистически незначимым, -14% (95% ДИ 7-31) [1]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), к которым относятся антагонист тромбина дабигатран и антагонисты активированного десятого фактора свертывания (Ха) ривароксабан и апиксабан, имеют преимущество перед варфарином по безопасности и, по некоторым

данным, по эффективности. Недавно опубликованный метаанализ Mitchell A, et al. (2019), в который было включено 9 РКИ, проводивших сравнение ПОАК с варфарином, еще раз подтвердил это положение. У больных неклапанной ФП ПОАК дополнительно снижали смертность от всех причин на 12%, от сердечно-сосудистых — на 16%. При этом на фоне ПОАК была меньше частота больших (ОШ (отношение шансов) 0,85, 95% ДИ 0,74-0,97) и фатальных кровотечений (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,42-0,70) [2]. Тем не менее, применение ПОАК не позволяет нивелировать риск кровотечений полностью. Ежегодная встречаемость больших кровотечений, связанных с приемом дабигатрана, составляет 3,11%, ривароксабана — 3,6%, апиксабана — 2,13% [3-5]. Таким образом, проблема жизнеугрожающих кровотечений, развившихся на фоне антикоагулянтной терапии, является актуальной.

Известно, что у больных сердечной недостаточностью (СН) частота ФП больше. Ремоделирование миокарда, развивающееся в процессе сердечно-сосудистого континуума, создает условия для его электрической нестабильности и появления аритмий [6]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) также ассоциирована с увеличением частоты ФП,

биомеханизмами коморбидности являются системное воспаление, гипоксемия, легочная гипертензия, способствующие фиброзу миокарда [7]. Следовательно, при сочетании СН и ХОБЛ ожидается значительная доля больных ФП. Гипоксемия, тканевая гипоксия и системное воспаление, характерные для СН в сочетании с ХОБЛ, обуславливают дистрофические изменения в тканях. Это может создавать дополнительные условия для развития кровотечений при антикоагулянтной терапии [8], в т.ч. связанных с эрозивным поражением желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии у больных ФП при коморбидности СН и ХОБЛ все еще изучены недостаточно.

Важным аспектом безопасности антикоагулянтной терапии является возможность быстрого восстановления свертывающих свойств крови в случае кровотечения. Таким образом, у больных с риском кровотечений целесообразно выбрать антикоагулянт, имеющий эффективный специфический антагонист. В настоящее время таким антикоагулянтом является дабигатран. Препарат идаруцизумаб представляет собой моноклональное антитело к дабигатрану. Эффективность и безопасность доказаны в многоцентровом открытом исследовании III фазы RE-VERSE AD. Нейтрализация антикоагулянтной активности начинается сразу после введения препарата, в течение четырех часов эффект дабигатрана устраняется полностью [9].

Цель исследования: установить особенности кровотечений при терапии прямыми оральными антикоагулянтами больных хронической СН в сочетании с ХОБЛ и ФП. Показать эффективность идаруцизумаба в комплексной терапии тяжелого желудочного кровотечения, развившегося на фоне антикоагулянтной терапии дабигатраном.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Основная группа исследуемых (n=75) — больные СН в сочетании с ХОБЛ и ФП, группа сравнения (n=75) — больные СН без коморбидности и ФП. Группы сформированы методом подбора по индексу соответствия (способ подбора пар 1:1 с помощью поиска “ближайшего соседа”). Ковариатами для сопоставления были пол, возраст больных, риск кровотечения по HAS-BLED.

Критерии включения: информированное согласие больного на участие в исследовании, ФП, риск тромбозов по CHA₂DS₂-VASc 2 и более для мужчин и 3 и более для женщин, терапия ПОАК в течение года и более, диагноз СН в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (наличие любых признаков нарушения функции миокарда при эхокардиографии и/или повышения N-концевого

фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) сыворотки >125 пг/мл [10], мужчины и женщины, возраст 45-80 лет; в основную группу — диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD 2011-2020 (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика равное или меньшее 0,7 [11]. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия больного на участие в исследовании, первичные или вторичные коагулопатии, в том числе цирроз печени класс В-С по Чайлд-Пью, хроническая болезнь почек С4-5 по KDIGO, первичные или вторичные тромбофилии, системные заболевания крови, злокачественные новообразования любой локализации, терапия дезагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами, системными глюкокортикоидами продолжительностью >10 дней.

Оценивали частоту всех кровотечений, больших кровотечений, кровотечений в жизненно-важные органы. Критериями большого кровотечения были нарушение гемодинамики, локализация в жизненно важных органах, снижение уровня гемоглобина >20 г/л, потребность в трансфузии >2 доз эритроцитарной взвеси [12]. Всем больным выполнены оценка коморбидных заболеваний, кровотечений в анамнезе; исследование гемостаза, тромбоэластография, доплеровская эхокардиография, спирография с пробой с бронхолитиком, исследование газового состава артериальной крови. Методом твердофазного иммуноферментного анализа “сэндвич”-типа в крови определены концентрации хемокин-лиганда 18 (CCL18), кардиального тропонина Т, протеина S-100β, NT-proBNP, С-реактивного белка.

Характеристика больных представлена в таблице 1. Все больные получали терапию СН, ХОБЛ, ФП и основного заболевания согласно Федеральным клиническим рекомендациям. Для лечения СН все больные получали бета-блокаторы, 58 (77,3%) больных основной группы и 51 (68%) больных группы сравнения — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 17 (22,7%) и 24 (32,0%) больных — ингибитор неприлизина, 15 (20%) и 22 (29,3%) больных — антагонист минералокортикоидных рецепторов, p>0,05, 8 (10,7%) и 3 (4%) больных — диуретики, p<0,05. Для контроля ритма или частоты сокращения желудочков помимо бета-блокаторов были назначены препараты: 9 (12%) и 3 (4%) больным дигоксин, p<0,05, 21 (28%) и 22 (29,3%) больным — аллапинин, по 3 (4%) больных в каждой группе получали амиодарон, p>0,05. Время наблюдения составило 14 (12; 16) мес.

Для оценки эффективности нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана идаруцизумабом у больного с тяжелым желудочным кровотечением,

Таблица 1

Характеристика больных

Параметр	СН и ХОБЛ (n=75)	СН (n=75)	p
Пол			
Мужчин, n (%)	53 (70,7)	53 (70,7)	1,0
Женщин, n (%)	22 (29,3)	22 (29,3)	1,0
Возраст, лет	71 (64; 75)	72 (64; 76)	0,9
Риск кровотечения по HAS-BLED, баллы	2 (1; 3)	3 (2; 4)	0,1
Этиология сердечной недостаточности			
Артериальная гипертензия, n (%)	41 (54,7)	38 (50,7)	0,1
ИБС, n (%)	22 (29,3)	20 (26,7)	0,1
Кардиомиопатия, n (%)	12 (16)	10 (13,3)	
NT-proBNP сыворотки	850 (705; 940)	720 (650; 830)	0,03
Фракция выброса левого желудочка, %	69 (65; 72)	62 (59; 69)	0,04
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	28 (24; 32)	18 (15; 22)	0,03
Е/е	18 (16; 21)	13,5 (7; 15)	0,03
ОФВ1, %	52 (49; 58)	88 (82; 91)	0,01
РаО ₂ , мм рт.ст.	75 (70; 80)	85 (80; 95)	0,01
Фракция выброса левого желудочка			
Сохраненная, n (%)	45 (60,0)	39 (52,0)	0,2
Промежуточная, n (%)	13 (17,3)	12 (16,0)	0,9
Низкая, n (%)	17 (22,7)	24 (32,0)	0,1
Антикоагулянтная терапия			
Дабигатран, n (%)	31 (41,3)	29 (38,7)	0,8
Ривароксабан, n (%)	25 (33,3)	30 (40,0)	0,2
Апиксабан, n (%)	19 (25,4)	16 (21,3)	0,2

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, NT-pro-BNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, Е/е — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, РаО₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

Таблица 2

Параметры гемостазиограммы и тромбоэластограммы

Параметр	СН и ХОБЛ (n=75)	СН (n=75)	p
Активированное парциальное тромбопластиновое время, сек	44,2 (40; 44)	42 (39; 43)	0,3
МНО, Ед.	1,2 (1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)	0,8
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	68 (66; 70)	67 (65; 69)	0,8
Разведенное тромбиновое время, сек	50,2 (49,0; 53,1)	49,4 (47,5; 52,7)	0,9
Экариновое время свертывания, сек	61,0 (55,7; 63,2)	58 (55,4; 61,9)	0,3
R, мин	11,1 (10,2; 12,6)	12,1 (11,5; 13,0)	0,3
K, мин	6,3 (5,0; 6,9)	6,5 (5,0; 7,1)	0,5
Угол, градусы	25,5 (23,2; 31,7)	26,8 (23,0; 31,5)	0,6
Максимальная амплитуда, мм	44,2 (40,0; 46,5)	43,1 (39,4; 45,0)	0,5

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, АДФ — аденозиндифосфат.

коморбидностью СН и ХОБЛ проведен анализ клинического случая.

Программное обеспечение — SPSS 24. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (Me (IQR)) для непрерывных, определением долей для качественных переменных. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Манна-Уитни, по качественным — двустороннего теста Фишера. Для определения взаимосвязей применяли регрессионный анализ методом пропорциональных рисков Кокса. Зна-

чимось отличия коэффициентов от нуля определяли при помощи статистики Вальда.

Исследования выполнены в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002г “О порядке проведения биомедицинских исследований у человека”. Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО “Новосибирский

государственный медицинский университет” Минздрава России.

Результаты

Параметры гемостаза в исследуемых группах больных были сопоставимы и обусловлены в первую очередь приемом антикоагулянтов (табл. 2).

Всего за период 12 мес. в группе коморбидной патологии было 11 (14,7%), в группе СН — 4 (5,3%) случая кровотечений, отношение рисков (ОР) 2,8 (95% ДИ 1,3-4,7), статистика Вальда 4,5, $p=0,03$. Больших кровотечений зарегистрировано 9 (12,0%) и 3 (4%), соответственно, ОР 3,0 (95% ДИ 1,1-6,2), статистика Вальда 5,1, $p=0,02$. Преимущественной локализацией больших кровотечений был верхний отдел желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка). В группе СН и ХОБЛ таких кровотечений было 7 (9,3%), в группе СН без коморбидности 2 (2,7%), ОР 3,5 (95% ДИ 1,1-7,3), статистика Вальда 3,9, $p=0,05$. Другие случаи больших кровотечений были представлены геморрагическим инсультом по 1 случаю в обеих группах и кровотечением из толстого кишечника в группе ХОБЛ и СН.

В обеих группах частота кровотечений не была связана с видом антикоагулянта. В группе ФП на фоне ХОБЛ и СН отношение рисков больших кровотечений составило для дабигатрана 0,3 (95% ДИ 0,3-1,5), для ривароксана 1,7 (95% ДИ 0,75-4,3), для апиксана 1,2 (95% ДИ 0,86-3,8), $p<0,05$. Отношение рисков кровотечений из желудочно-кишечного тракта равнялось для дабигатрана 0,4 (95% ДИ 0,2-1,5), для ривароксана 0,8 (95% ДИ 0,5-2,2), для апиксана 1,9 (95% ДИ 0,9-2,7). Вероятность кровотечения также не зависела от приема препаратов для лечения СН, антиаритмиков.

На риск больших и желудочно-кишечных кровотечений влияли: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови — снижение на 5 мм рт.ст. увеличивало риск на 12,4% (ОР 0,89, 95% ДИ 0,55-0,95) и на 13,6% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,50-0,98), соответственно, NT-pro-BNP — увеличение на 100 пг/мл увеличивало риск на 10% (ОР 1,10, 95% ДИ 1,05-2,14) и на 14% (ОР 1,14, 95% ДИ 0,07-4,28), CCL18 — увеличение на 5 нг/мл увеличивало риск на 15% (ОР 1,15, 95% ДИ 1,11-5,75) и на 13%, соответственно (ОР 1,13, 95% ДИ 1,09-4,50).

За время наблюдения летальных исходов по причине геморрагических осложнений зарегистрировано не было.

Клинический случай. Мужчина, 80 лет. В июле 2019г экстренно госпитализирован в первичное сосудистое отделение неврологического профиля в связи с ишемическим инсультом. В день поступления при электрокардиографии впервые зарегистрирована ФП. Синусовый ритм восстановился спонтанно

в течение суток. При динамическом наблюдении диагностированы: гипертоническая болезнь, СН (при эхокардиографии E/e' 21, умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка, фракция выброса левого желудочка 72%), хроническая болезнь почек, стадия С3а по KDIGO (клиренс креатинина по СКД-EPI 51,3 мл/мин, креатинин сыворотки 125 мкмоль/л), ХОБЛ средней степени (после бронходилатации ОФВ1/ФЖЕЛ 0,65, ОФВ1 55%). Исключены тромбозы полостей желудочков и патология клапанного аппарата.

Таким образом, у больного неклапанной ФП определен высокий риск последующих тромбоэмболий по CHA₂DS₂-VASc (5 баллов) и низкий риск кровотечений по HAS-BLED (2 балла). Назначен дабигатран 110 мг 2 раза/сут., доза снижена соответственно возрасту больного. Кроме того, терапия включала: эналаприл, бисопролол, ноотропы, бетастегин, титропий (респимат), проводилась этапная нейрореабилитация. Получена отчетливая положительная динамика неврологических симптомов: по шкале NIHSS снижение с 4 до 2 баллов, по шкале мобильности Ривермид увеличение с 4 до 10 баллов. После выписки больной соблюдал рекомендации, но по невнимательности увеличил дозу дабигатрана и вместо 110 мг 2 раза/сут. принимал 150 мг 2 раза/сут. В августе 2019г вновь пароксизм ФП, потребовалась кардиоверсия амиодароном (внутривенно 300 мг однократно). В дальнейшем сохранялся синусовый ритм.

Госпитализирован в первое хирургическое отделение ГБУЗ НСО ГKB29 января 2020. За 2 недели до госпитализации почувствовал нарастающую слабость, снизилось артериальное давление (АД), в связи с чем прекратил прием гипотензивной терапии, за день до госпитализации — мелена. Состояние при поступлении: шок, АД 80/50 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 102 в мин, адинамия, признаки нарушения периферической микроциркуляции, уровень сознания 14 баллов по шкале Глазго, острое почечное повреждение (сывороточный креатинин 473 мкмоль/л, олигурия). По данным гемограммы — тяжелая анемия (гемоглобин 51 г/л, гематокрит 15,2%). Выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия, которая подтвердила продолжающееся кровотечение из эрозий пищевода до 0,6-0,5 см в диаметре. Исследование гемостаза и тромбоэластография выявили выраженную гипокоагуляцию (табл. 3). Показатели тромбоэластограммы свидетельствовали о значительном увеличении времени коагуляции (увеличение коэффициента R), времени формирования сгустка (коэффициент K), снижении скорости роста фибриновой сети (уменьшение угла). Определялся низкий показатель максимальной амплитуды, что свидетельствовало об уменьшении плотности сгустка, следовательно, недостаточной прочности фибрина и тромбоцитов тромба.

Таблица 3

Изменение параметров коагулограммы в результате терапии идаруцизумабом

Параметр	До введения идаруцизумаба	После введения идаруцизумаба	
		Через 4 ч	Через 13 сут.
Активированное парциальное тромбопластиновое время, сек	82,5	42,2	41,4
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	52	71	70
Разведенное тромбиновое время, сек	68,5	31,7	32,0
Экариновое время свертывания, сек	76,4	40,2	39,7

Сокращение: АДФ — аденозиндифосфат.

Таблица 4

Изменение параметров тромбоэластограммы в результате терапии идаруцизумабом

Параметр	Референсные значения	До введения идаруцизумаба	Через 4 ч после введения идаруцизумаба
R, мин	4-8	16,4	7,5
K, мин	0-4	10,7	3,8
Угол, градусы	47-74	15,8	45,5
Максимальная амплитуда, мм	54-72	38,1	40,2
РМА	0	1	0
EPL, %	0-15	0	0
A 30, мм		41,4	37,6
LY30 (индекс 30-минутного лизиса), %	0-8	0	0

Срочно отменен дабигатран. Идаруцизумаб введен в первые сутки — 2 внутривенные инфузии по 2,5 г в течение 15 мин, согласно инструкции. Проводили трансфузии гемокомпонентов, противошоковую терапию, противоязвенное лечение.

В первые сутки удалось остановить кровотечение за счет консервативных мероприятий, восстановить гемодинамику и функцию почек. Во многом это удалось благодаря быстрой положительной динамике показателей гемостаза (табл. 3 и 4). По данным коагулограммы и тромбоэластограммы, функция свертывающей системы крови через 4 ч после инфузии идаруцизумаба практически нормализовалась. Эффект сохранялся до момента выписки больного из стационара через 13 сут.

За время лечения уровень гемоглобина увеличился до 98 г/л, гематокрита до 35,1%. Контрольная фиброгастроэзофагодуоденоскопия не выявила риска кровотечений. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. Возобновить терапию дабигатраном планируется после заживления эрозий пищевода.

Обсуждение

Таким образом, у больных ФП и сочетанной патологией ХОБЛ и СН, получающих антикоагулянты, распространенность геморрагических осложнений была выше, чем у больных ФП и СН без коморбидности. Известно, что ХОБЛ и СН являются независимыми факторами риска кровотечений при терапии варфарином [8]. Полученные нами данные показы-

вают, что, вероятно, закономерность сохраняется и на фоне ПОАК, что следует учитывать при ведении таких больных. Для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования.

Из больших кровотечений преобладали гастроинтестинальные, особенно, у больных СН в сочетании с ХОБЛ. По данным ряда исследований, частота желудочно-кишечных кровотечений при применении ПОАК больше, чем на фоне варфарина. В метаанализе Mitchell A, et al. (2019) вероятность желудочно-кишечных кровотечений у больных, получавших ПОАК, была выше на 26% (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,06-1,48) [2]. Метаанализ 22 наблюдательных исследований больных неклапанной ФП старше 75 лет показал, что риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме ПОАК в сравнении с варфарином больше на 42% [13].

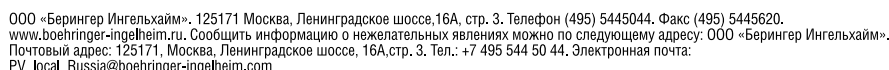
Исход кровотечений из желудочно-кишечного тракта во многом зависит от состояния свертывающей системы крови. При развитии кровотечения на фоне приема антикоагулянтов принципиально важным становится устранение их эффекта. К наиболее универсальным методам коррекции гемостаза следует отнести трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП) в дозе 10-15 мл/кг. Однако максимальный эффект СЗП наступает через 13 ч, что может быть недостаточно, и имеются риски, связанные с трансфузией компонентов крови. Также эффект любого антикоагулянта может быть нейтрализован активированным концентратом протромбинового комплекса, который назначается в дозе 25-50 Ед./кг в виде внутривенной инфузии.



**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

100543 02:2020



Концентрат протромбинового комплекса действует немедленно, но обладает протромбогенным действием. Эффект специфического антидота варфарина — витамина К, ожидается не ранее 24 ч. Препарат аднексанет альфа — рекомбинантная молекула Ха фактора свертывания крови, конкурентно связывающая ривароксабан и апиксабан, не зарегистрирован в России [14]. Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб обеспечивает практически мгновенную и устойчивую нормализацию коагуляционных свойств крови, что определяет качественно новый уровень безопасности антикоагулянтной терапии [9]. Представленный клинический случай показал эффективность такого подхода при тяжелом кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Быстрое восстановление коагуляции обеспечило условия для успеха стандартных противошоковых мероприятий и позволило избежать оперативного вмешательства.

Заключение

1. При антикоагулянтной терапии ФП у больных сочетанной патологией ХОБЛ и СН выше риск боль-

ших кровотечений, преимущественно, гастроинтестинальных, независимо от вида антикоагулянта, терапии СН и ФП.

2. Возможность эффективного управления свертывающими свойствами крови — значимый аргумент при выборе антикоагулянта.

3. Желудочно-кишечное кровотечение в представленном клиническом случае развилось по причине превышения дозы антикоагулянта пациентом.

4. Решение возобновить терапию дабигатраном после заживления эрозий пищевода связано с обширной доказательной базой препарата, которая демонстрирует лучшую защиту от инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с неклапанной ФП.

5. Поскольку пациент имеет высокий риск развития инсульта, наличие специфического антагониста идаруцизумаба дает возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта и выполнения тромболизиса в случае развития ишемического инсульта.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Mitchell A, Watson MC, Welsh T, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Med.* 2019;8:E554. doi:10.3390/jcm8040554.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation.* 2020;141(1):4-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996.
- Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2166-77. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.063.
- Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, et al. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 Jun;76(6):867-876. doi:10.1007/s00228-020-02856-6. Epub 2020 Mar 28.
- Pollack C, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia.* 2018;58(S6):1-164. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):1-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (Дата обращения 06.04.2020).
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):3042-67. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1085.
- Silverio A, Di Maio M, Protta C, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 Dec 12;pvz073. doi:10.1093/ehjcvp/pvz073.
- Yee J, Kaide CG. Emergency Reversal of Anticoagulation. *West J Emerg Med.* 2019;20(5):770-83. doi:10.5811/westjem.2018.5.38235.

На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF

Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешнихизов Н. Б.

У пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СН-нФВ), несмотря на наличие доказанных методов лечения, сохраняется высокий остаточный риск неблагоприятных исходов. Положительные результаты исследований по сердечно-сосудистой безопасности и эффективности ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в т.ч. на исходы, связанные с СН, стали основанием для изучения их потенциала у пациентов с СН-нФВ вне зависимости от наличия СД 2 типа. Впервые в исследовании DAPA-HF представитель класса иНГЛТ-2 дапаглифлозин у пациентов с СН-нФВ продемонстрировал положительное влияние на жесткие конечные точки. Данные вторичного анализа подтвердили эффективность дапаглифлозина вне зависимости от статуса СД 2 типа, получаемой медикаментозной терапии, возраста и качества жизни. Результаты DAPA-HF стали серьезной заявкой на изменение стандартов оптимальной медикаментозной терапии СН-нФВ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы иНГЛТ2, дапаглифлозин, оптимальная медикаментозная терапия, DAPA-HF, субанализ.

Отношения и деятельность: нет.

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Медовщиков В. В.* — аспирант, ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Ешнихизов Н. Б. — аспирант, ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533.

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

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АГ — артериальная гипертензия, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, БАБ — бета-адреноблокатор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензиногена-II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, иРАС — ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОР — относительный риск, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СН-нФВ — СН с низкой фракцией выброса, СН-сФВ — СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, АНА — Американская ассоциация сердца, CaM — Ca^{2+} /кальмодулин-зависимый белок, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, KCCQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, NHE — Na^+/H^+ -обменник, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 29.04.2020

Рецензия получена 11.05.2020

Принята к публикации 18.05.2020



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешнихизов Н. Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3870. doi:10.15829/1560-4071-2020-3870

Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data

Kobalava Zh. D., Medovchshikov V. V., Yeshniyazov N. B.

Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), despite optimal evidence-based treatment, have a high residual risk of adverse outcomes. The favorable results of studies on cardiovascular safety and the effectiveness of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with type 2 diabetes (T2D), including outcomes associated with heart failure, were the reason for studying the effectiveness in patients with HFrEF regardless of the T2D status. For the first time in the DAPA-HF study, the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with HFrEF showed a positive effect on hard endpoints. Data of the secondary analysis confirmed the effectiveness of dapagliflozin regardless of the T2D status, therapy, age, and quality of life. The results of DAPA-HF have become a serious statement for changing the standards of the guideline-recommended therapy of HFrEF.

Key words: heart failure, reduced ejection fraction, type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, dapagliflozin, guideline-recommended therapy, DAPA-HF, sub-analysis.

Relationships and Activities: not.

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Medovchshikov V. V.* ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Yeshniyazov N. B. ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533.

Received: 29.04.2020 **Revision Received:** 11.05.2020 **Accepted:** 18.05.2020

For citation: Kobalava Zh. D., Medovchshikov V. V., Yeshniyazov N. B. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3870. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3870

В последние годы радикально пересмотрены подходы к сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа (СД2), в виде смещения акцентов с интенсивного контроля гликемии к сердечно-сосудистой безопасности и эффективности препаратов с улучшением сердечно-сосудистых и почечных исходов. Важную роль играет патоморфоз сердечно-сосудистых событий при СД2 — наряду с традиционными осложнениями в виде инфаркта миокарда, инсульта, на лидирующие позиции в качестве частого и раннего осложнения СД2 вышла сердечная недостаточность (СН) [1-3]. При наличии данных о кардиопротективных эффектах агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), лишь последние продемонстрировали способность положительного влияния на СН у пациентов с СД2 как с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и факторами их риска.

Между СД2 и СН существует сильная двунаправленная связь. СД2 является независимым фактором риска СН [4]. В свою очередь СН, в частности СН-нФВ, является инсулинорезистентным состоянием, ассоциированным с развитием новых случаев СД2 [5]. Бремя сосуществования СН и СД2 обусловлено не только вышеперечисленными факторами, но и потенциальным суммирующим негативным влиянием на кратко- и долгосрочный прогноз [6, 7].

Широкая распространенность СН с тенденцией к возрастанию [8, 9], высокая частота неблагоприятных исходов в виде повторных госпитализаций и смертности, тяжелое экономическое бремя, заставляют продолжать поиск новых подходов для улучшения ситуации [10].

Предпосылки использования иНГЛТ2 для лечения СН

Неожиданностью для научного и клинического мира стали результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) EMPA-REG OUTCOME, в котором помимо снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, было обнаружено снижение риска госпитализаций из-за СН [11]. Это послужило толчком для последующего детального изучения исходов, связанных с СН, как среди иНГЛТ2, так и среди других групп сахароснижающих препаратов, а также планирования исследований в группе пациентов с верифицированной СН. Оставался открытым вопрос, подтвердятся ли профилактические преимущества иНГЛТ2 в проспективном исследовании у пациентов с установленной СН различных фенотипов.

Исследование DECLARE-TIMI 58 с дапаглифлозином стало первым РКИ, включившим в число первичных конечных точек эффективности комбинированный показатель сердечно-сосудистой смерти

и госпитализаций из-за СН [12]. Особенностью данного исследования стало то, что 59% включенных пациентов имели лишь факторы риска ССЗ. Тем не менее, назначение дапаглифлозина привело к снижению комбинированной первичной точки эффективности независимо от наличия ССЗ (отношение рисков (ОР) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73-0,95) [13].

В субанализе DECLARE-TIMI 58, посвященном оценке эффективности дапаглифлозина в зависимости от исходного наличия СН, было показано его преимущество в группе пациентов с СН-нФВ в виде снижения сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за СН (ОР 0,62, 95% ДИ 0,45-0,86), смертности от всех причин (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40-0,88) [14]. Несмотря на это, вторичный и ретроспективный характер анализа, его ограничения, включая нетипичное фенотипирование СН, не позволяли экстраполировать данные на всю популяцию. Также открытым оставался вопрос о влиянии иНГЛТ2 на СН у пациентов без СД2.

На основании результатов проведенных исследований с дапаглифлозином внесены изменения в инструкцию к препарату: разрешенный порог скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был снижен с 60 до 45 мл/мин/1,73 м², добавлено новое показание по применению в виде профилактики СН [15].

Ввиду актуальности проблемы профилактики и улучшения исходов СН, а также перспектив иНГЛТ2, были спланированы и проводятся ряд исследований с представителями класса среди пациентов с установленной СН (табл. 1, 2).

В 2019г были представлены и опубликованы результаты исследования DAPA-HF — первого плацебо-контролируемого РКИ по оценке эффективности и безопасности дапаглифлозина в популяции пациентов с установленной СН-нФВ вне зависимости от статуса СД2. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смертности и ухудшения СН (госпитализация или экстренное обращение из-за СН). Ключевыми вторичными точками были изменение общего балла по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (КССО) через 8 мес. от исходного, а также комбинация событий, свидетельствующих об ухудшении функции почек (снижение СКФ на 50% и более, терминальная хроническая болезнь почек, потребность в диализе или трансплантация почки, почечная смерть) [16].

В исследование было включено 4744 человека, с медианным периодом наблюдения 18,2 мес. Средний возраст включенных пациентов составил 66 лет, 23% женщин, ишемическая этиология СН 56%, средняя ФВ — 31%. Все пациенты получали качественную современную базовую терапию СН. Важнейшей характеристикой исследования DAPA-HF стало включение пациентов без СД2 (55%) [16].

Таблица 1

Исследования иНГЛТ2 в популяции пациентов с СН и их ключевые характеристики

Номер исследования на ClinicalTrials.gov	Название исследования (Препарат)	Статус исследования, год завершения	Ключевые критерии включения	Количество включенных пациентов	Первичная конечная точка
NCT03036124	DAPA-HF (Дапаглифлозин)	Завершено, 2019	С и без СД2 СН-нФВ (ФВ ЛЖ ≤40%) ОМТ СН-нФВ	4744	ССС, госпитализация или экстренное обращение из-за СН
NCT03057977	EMPEROR-Reduced (Эмпаглифлозин)	Продолжается, 2020	С и без СД2 СН-нФВ (ФВ ЛЖ ≤40%) ОМТ СН-нФВ	3730	ССС или госпитализация из-за СН
NCT03057951	EMPEROR-Preserved (Эмпаглифлозин)	Продолжается, 2020	С и без СД2 СН-сФВ (ФВ ЛЖ >40%) Прием диуретика	5982	ССС или госпитализация из-за СН
NCT03619213	DELIVER (Дапаглифлозин)	Продолжается, 2021	С и без СД2 СН-сФВ (ФВ ЛЖ >40%)	≈6100	ССС, госпитализация из-за СН или ухудшение СН
NCT03521934	SOLOIST-HF (Сотаглифлозин)	Продолжается, 2021	Установленный СД2 Установленная СН (вне зависимости от ФВ ЛЖ) Прием диуретика	≈4000	ССС или госпитализация из-за СН

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СН-нФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СССР — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Что мы знали до DAPA-HF по проблеме иНГЛТ2 и СН у пациентов с СД2?

- иНГЛТ2 первый и единственный класс сахароснижающих препаратов с положительным влиянием на исходы, связанные с СН
- Эффект иНГЛТ2 является классовым и подтвержден как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без, как с ХБП, так и без
- Эффект иНГЛТ2 на СН развивается быстро и сохраняется длительное время
- СН исходно имели 10-12% включенных в исследования пациентов
- Данные о фенотипах СН и специфической терапии отсутствовали
- СН, до исследования DECLARE, СН не входила в число первичных конечных точек

Сокращения: иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3

Основные результаты исследований препаратов для лечения СН

Исследование (Препарат)	ССС/Госпитализация из-за СН	ССС	Смертность от всех причин	Ссылки
DAPA-HF (Дапаглифлозин)	0,75 (0,65-0,85)	0,82 (0,69-0,98)	0,83 (0,71-0,97)	[16]
PARADIGM-HF (Сакубитрил/Валсартан)	0,80 (0,73-0,87)	0,80 (0,71-0,89)	0,84 (0,76-0,93)	[17]
SHIFT (Ивабрадин)	0,82 (0,75-0,90)	0,91 (0,80-1,03)	0,90 (0,80-1,02)	[18]

Примечание: данные в таблице приведены как ОР (95% ДИ).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, СН — сердечная недостаточность, СССР — сердечно-сосудистая смерть.

Впечатляющие результаты DAPA-HF оказались сопоставимы с данными эпохальных исследований по проблеме СН-нФВ (табл. 3).

При анализе качества жизни отмечалось как большее количество пациентов с клинически значимым улучшением (58,3% vs 50,9%, $p < 0,001$), так и меньшее количество людей с ухудшением симптоматики (25,3% vs 32,9%, $p < 0,001$) при использовании дапаглифлозина [16].

Инновационным и принципиальным результатом DAPA-HF является сопоставимость эффективности по первичной конечной точке среди пациентов с и без СД2 (ОР 0,75, 95% ДИ 0,63-0,90 и ОР 0,73, 95% ДИ

0,60-0,88, соответственно). Показано, что применение дапаглифлозина безопасно в сравнении с плацебо и не приводит к серьезным нежелательным явлениям, включая ухудшение почечной функции, тяжелую гипогликемию и ампутации. Следует отметить и низкую частоту отмены препарата (частота нежелательных явлений, сопровождавшаяся отменой препарата: 4,7% в группе дапаглифлозина и 4,9% в группе плацебо) [16].

Несомненный практический интерес представляют данные об эффективности дапаглифлозина в различных подгруппах включенных пациентов. С этой целью был выполнен ряд субанализов исследования DAPA-HF (табл. 4).

Таблица 4

Субанализы исследования DAPA-HF

Субанализ	Способ представления	Ключевой результат
В зависимости от статуса СД2	Доложен на АНА 2019, опубликован [19]	Эффект дапаглифлозина не зависит от наличия СД2
В зависимости от исходной терапии СН	Опубликован [20]	Эффект дапаглифлозина не зависит от исходной терапии СН
В зависимости от возраста	Доложен на АНА 2019, опубликован [21]	Эффект дапаглифлозина сопоставим в изучаемом возрастном спектре
В зависимости от баллов по КССQ	Доложен на АНА 2019, опубликован [22]	Положительный эффект вне зависимости от исходных баллов

Сокращения: СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, АНА — Американская ассоциация сердца, КССQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией.

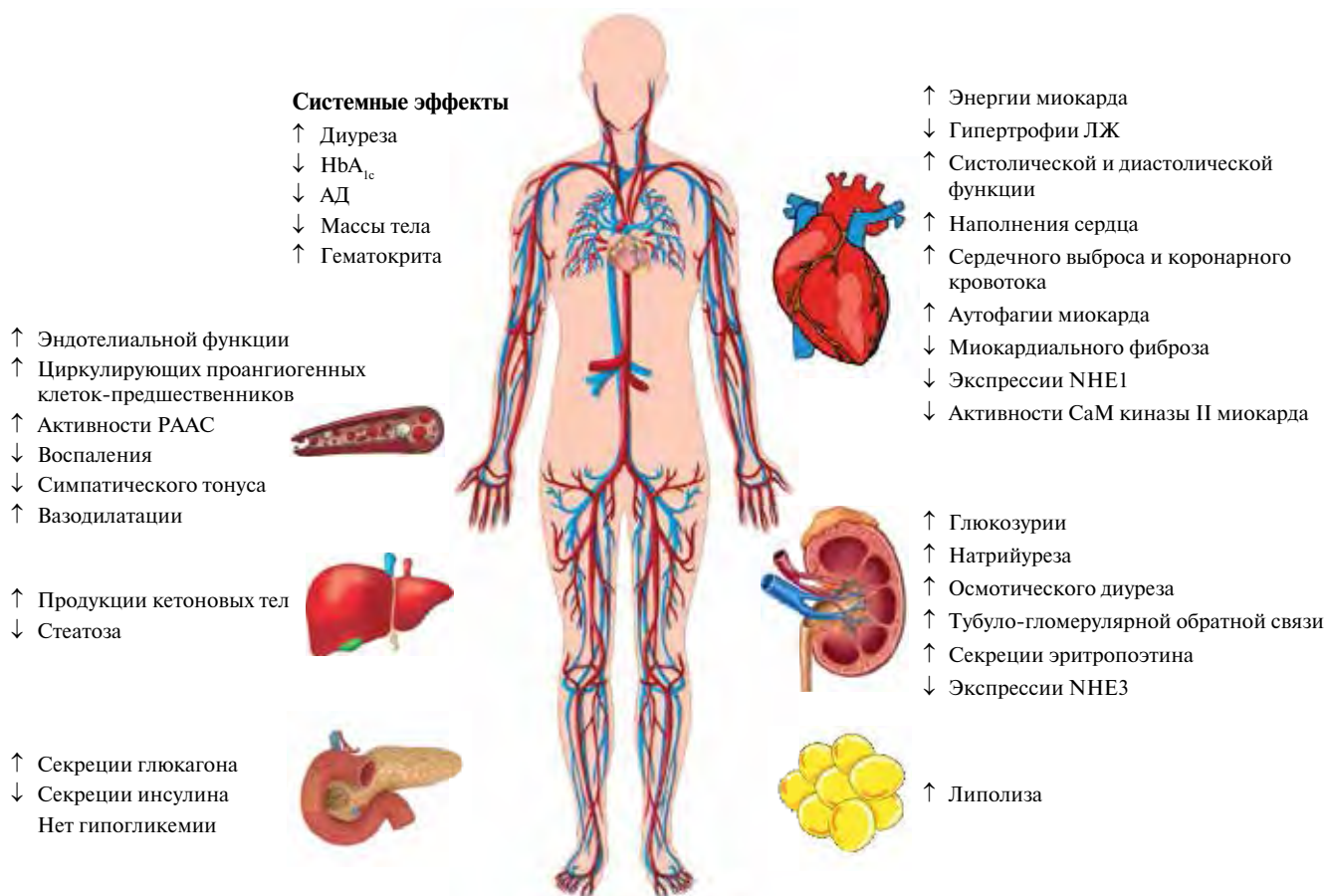


Рис. 1. Потенциальные механизмы действия и эффекты иНГЛТ2 у пациентов с СН.

Примечание: на рисунке показаны основные рассматриваемые экспертами механизмы действия и эффекты иНГЛТ2 на организм, органы и ткани. В механистических исследованиях продолжается изучение прямого кардио- и ренопротективного действия иНГЛТ2.

Сокращения: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СаМ — Ca²⁺/кальмодулин-зависимый белок, NHE — Na⁺/H⁺-обменник 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ.

Эффективность дапаглифлозина при СН-нФВ в зависимости от статуса углеводного обмена

Изучение эффективности иНГЛТ2 у пациентов с СН с и без СД2 стало возможным как после представления результатов оригинальных исследований по оценке их сердечно-сосудистой безопасности, так и после получения данных об их возможных механизмах действия [10, 23–25]. Потенциальные механизмы действия иНГЛТ2 многочисленны, глюкозозависимы и выходят за рамки умеренного диуретического эффекта за счет натрийуреза (рис. 1).

Оценке эффективности дапаглифлозина в зависимости от статуса диабета и исходных уровней HbA_{1c} посвящен недавно опубликованный вторичный анализ DAPA-HF [19]. При включении в исследование проводилась оценка наличия СД2 в анамнезе, а все пациенты без СД2 были скринированы на его наличие двукратным определением HbA_{1c}. В итоге среди 2139 (45%) пациентов с диабетом, у 156 (7,3%) он был диагностирован впервые. Среди 2605 (55%) пациентов без СД2 предиабет был у 1748 (67,1%), нормогликемия — у 839 (32,2%) [19].

Таблица 5

**Частота достижения и риски первичной и вторичной конечных точек
и их ключевых компонентов в зависимости от статуса СД2**

	Дапа, %	Плацебо, %	Абсолютная разница в риске (95% ДИ)	Отношение рисков (95% ДИ)	p	p для взаимодействия
Первичная точка						
ССС, госпитализация или неотложный визит из-за СН						
Есть СД2	20,0	25,5	5,5% (1,9-9,0)	0,75 (0,63-0,90)	0,002	0,80
Без СД2	13,2	17,7	4,5% (1,7-7,3)	0,73 (0,60-0,88)	0,002	
Госпитализация или неотложный визит из-за СН						
Есть СД2	13,2	16,5	3,3% (0,3-6,4)	0,77 (0,61-0,95)	0,18	0,22
Без СД2	7,3	11,5	4,2% (1,9-6,4)	0,62 (0,48-0,80)	<0,001	
ССС						
Есть СД2	11,3	13,9	2,7% (-0,2-5,5)	0,79 (0,63-1,01)	0,06	0,70
Без СД2	8,2	9,6	1,4% (-0,8-3,6)	0,85 (0,66-1,10)	0,23	
Вторичная точка						
Ухудшение функции почек						
Есть СД2	1,7	2,3	0,6% (-0,6-1,8)	0,73 (0,39-1,34)	0,31	0,86
Без СД2	0,8	1,1	0,4% (-0,4-1,2)	0,67 (0,30-1,49)	0,33	
Смертность от всех причин						
Есть СД2	13,3	16,7	3,4% (0,4-6,5)	0,78 (0,63-0,97)	0,27	0,45
Без СД2	10,2	11,6	1,3% (-1,1-3,7)	0,88 (0,70-1,12)	0,30	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СССР — сердечно-сосудистая смерть.

Таблица 6

**Снижение рисков комбинированной первичной конечной точки
при приеме дапаглифлозина в зависимости от уровня HbA_{1c}**

	Абсолютное снижение риска (95% ДИ), %	Отношение рисков (95% ДИ)
Общий эффект	4,9 (2,7-7,1)	0,74 (0,65-0,85)
Статус СД2		
Да (HbA _{1c} ≥6,5%)	5,5 (1,9-9,0)	0,75 (0,63-0,90)
Нет (HbA _{1c} <6,5%)	4,5 (1,7-7,3)	0,73 (0,60-0,88)
Без СД2 (HbA_{1c} <6,5%)		
Предиабет (HbA _{1c} 5,7-6,4%)	4,3 (0,9-7,7)	0,74 (0,59-0,94)
Нормогликемия (HbA _{1c} <5,7%)	4,8 (0,1-9,6)	0,67 (0,47-0,96)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

В субанализе пациенты из групп дапаглифлозина и плацебо были разделены на три группы в зависимости от уровней HbA_{1c}: ≥6,5%, что соответствует СД2, 5,7-6,4% — предиабет по критериям, использованным в DAPA-HF, и <5,7% — нормогликемия. Важно, что частота приема препаратов для лечения СН была одинаковой в обеих группах. Кроме того, пациенты с СД2 имели приемлемый гликемический контроль со средним уровнем HbA_{1c} 7,4% [19].

Погрупповой анализ ключевых компонентов первичной и вторичной конечных точек представлен в таблице 5 [19].

Таким образом, наблюдается достоверное снижение частоты комбинированной первичной точки независимо от статуса СД2. Важно, что эффект дапаглифлозина среди компонентов первичной и вторичной точек не различался в группах с и без диабета (табл. 5) [19].

Важной частью субанализа стали данные, свидетельствующие об эффективности дапаглифлозина в предупреждении развития комбинированной первичной точки вне зависимости от уровня HbA_{1c} (табл. 6). Данный результат свидетельствует о схожих благоприятных эффектах препарата как среди пациентов с СД2, так и с предиабетом и нормогликемией [19].

Для понимания механизма действия препарата, его положительных эффектов у пациентов без СД2, интересны результаты субанализа клинико-лабораторных параметров. Применение дапаглифлозина, с поправкой на плацебо, у пациентов с и без СД2 приводило к снижению массы тела (-0,7 кг через 4 мес. и -0,8 кг через 8 мес., соответственно, p для взаимодействия =0,14) и систолического АД (-1,6 мм рт.ст. и -1,8 мм рт.ст. через 4 мес., соответственно, p для взаимодействия =0,43), однако в обоих случаях не было обнаружено взаимосвязи с эффектом дапаглифлозина в подгруппе СД2 [19].

Разница в снижении уровней NT-proBNP между применением дапаглифлозина и плацебо в группе с СД2 была -333 пг/мл ($p=0,04$), без СД2 — -278 пг/мл ($p=0,009$) через 8 мес. лечения (p для взаимодействия $=0,73$). При анализе динамики СКФ в обеих группах наблюдалось ее незначительное снижение (плацебо-скорректированное изменение у пациентов без СД2 -1,9 мл/мин/1,73 м² и у пациентов с СД2 -2,4 мл/мин/1,73 м² через 4 мес., p для взаимодействия $=0,60$) [19].

Применение дапаглифлозина не привело к снижению плацебо-скорректированного HbA_{1c} от исходного уровня и через 4 мес. (на 0,003%, 95% ДИ 0,022-0,028) среди пациентов без СД2. Минимальное воздействие на углеводный обмен, в частности у пациентов с предиабетом и нормогликемией, подтверждается отсутствием случаев диабетического кетоацидоза у пациентов без СД2 и низкой частотой серьезной гипогликемии, развившейся всего у 8 пациентов (0,17%) с установленным СД2 [19].

Только в случае с изменением значений гематокрита при применении дапаглифлозина было обнаружено его статистически достоверное увеличение у пациентов с СД2 (плацебо-скорректированное увеличение на 2,3% в группе без СД2 и 2,8% у пациентов с СД2, p для взаимодействия $<0,001$). Увеличение гематокрита рассматривается как свидетельство повышения синтеза эритропоэтина вследствие нефропротективного эффекта препарата [19].

Применение дапаглифлозина было безопасно: среди пациентов с СД2 лечение было прекращено у 11,0% в группе плацебо и у 9,8% в группе дапаглифлозина, среди пациентов без СД2: у 10,8% получавших плацебо и у 11,1% получавших дапаглифлозин. Частота развития серьезных нежелательных явлений, включающих уменьшение объема, ухудшение функции почек, переломы и ампутации, не различалась по сравнению с плацебо и была схожей в обеих подгруппах [19].

Все это свидетельствует об эффективности и безопасности дапаглифлозина у пациентов с СН-нФВ без СД2 и вне зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина.

Эффективность дапаглифлозина при СН-нФВ в зависимости от исходной терапии

Первой вехой в современной медикаментозной терапии СН-нФВ стали результаты исследования CONSENSUS с эналаприлом, отметившим в 2017г свой 30-летний юбилей [26, 27], за которым последовали исследования с другими ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), а также с бета-адреноблокаторами (БАБ), блокаторами рецепторов ангиотензина-II (БРА) и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

За последнее десятилетие только два препарата смогли продемонстрировать преимущество при

добавлении к доказанной терапии СН-нФВ — это ивабрадин в исследовании SHIFT и сакубитрил/валсартан. Представленные в 2014г результаты РКИ PARADIGM-HF с сакубитрил/валсартаном открыли новый этап в лечении СН-нФВ. Впервые представитель нового класса препаратов привел к улучшению прогноза у пациентов СН-нФВ на оптимальной медикаментозной терапии в сравнении с “эталоном” эналаприлом [17].

В настоящее время стандартная терапия, включающая ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), БАБ, АМКР, диуретики и другие аппаратные вмешательства, приводит к умеренному успеху в лечении СН-нФВ. Однако несмотря на большие достижения в лечении СН, уровни смертности в течение 1 года снизились незначительно, а в течение 5 лет за последние 10 лет не уменьшились вообще [28], даже при наличии тенденции к увеличению частоты приема рекомендованных препаратов [29]. Также имеющиеся данные свидетельствуют, что пациенты, получающие рекомендованную терапию, не достигают целевых доз [29]. Все это создает определенную проблему в управлении рисками у пациентов с СН.

Для понимания, независим ли эффект дапаглифлозина от получаемой стандартной терапии СН, был проведен вторичный анализ DAPA-HF в соответствии с получаемым пациентами лечением [20].

Вследствие того, что >90% пациентов принимали иРАС и БАБ, оценка проводилась в зависимости от получаемой дозы препаратов (более или менее 50% от целевой), а для остальных препаратов и устройств — в зависимости от наличия или отсутствия. Среди пациентов, принимающих иРАС ($n=3952$, 94%), 38% пациентов получали $\geq 50\%$ от целевой дозы, а среди принимающих БАБ ($n=4558$, 96%) 52% получали $\geq 50\%$ от целевой дозы. В целом, 71% пациентов получали АМКР, 19% — дигоксин, у 26% был имплантирован дефибриллятор (ИКД) и у 7% — ресинхронизатор (СРТ). Большинство пациентов (96%) получали комбинацию из двух рекомендуемых препаратов (иРАС, БАБ, АМКР), и 3091 (65%) принимали все три рекомендованных препарата [20].

Преимущество дапаглифлозина по сравнению с плацебо было одинаковым во всех подгруппах лечения, без значительного взаимодействия между базовой терапией и эффектом дапаглифлозина на комбинированную первичную точку или сердечно-сосудистую смертность (табл. 7). Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо также был одинаков у пациентов, получавших $\geq 50\%$ целевых доз этих препаратов, по сравнению с пациентами, получавшими более низкую дозу [20].

Дапаглифлозин был эффективен в предупреждении комбинированной первичной точки независимо от того, получали ли пациенты комбинацию иРАС, БАБ и АМКР или нет [20].

Таблица 7

Риск комбинированной первичной точки при приеме дапаглифлозина в зависимости от терапии СН

		Отношение рисков (95% ДИ)	p для взаимодействия
Общий эффект		0,74 (0,65-0,85)	
Целевая доза иАПФ/БРА	Да	0,64 (0,50-0,82)	0,21
	Нет	0,78 (0,65-0,94)	
АРНИ	Да	0,75 (0,50-1,13)	1,00
	Нет	0,74 (0,65-0,86)	
Целевая доза БАБ	Да	0,74 (0,61-0,90)	0,76
	Нет	0,71 (0,59-0,86)	
АМКР	Да	0,74 (0,63-0,87)	0,97
	Нет	0,74 (0,57-0,95)	
Диуретик	Да	0,76 (0,66-0,87)	0,27
	Нет	0,57 (0,36-0,92)	
Дигоксин	Да	0,86 (0,66-1,13)	0,21
	Нет	0,71 (0,61-0,83)	
Ивабрадин	Да	0,73 (0,42-1,25)	0,94
	Нет	0,74 (0,65-0,85)	
ИКД	Да	0,77 (0,61-0,99)	0,73
	Нет	0,73 (0,63-0,86)	
СРТ	Да	0,85 (0,53-1,36)	0,58
	Нет	0,73 (0,64-0,84)	

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ — бета-адренорецептор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина-II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

При анализе серьезных нежелательных явлений, связанных с нарушением функции почек и уменьшением объема, показано, что их развитие чаще наблюдалось при получении диуретиков, а также при приеме $\geq 50\%$ целевой дозы АМКР, комбинации иРАС, БАБ и АМКР [20]. Все это, а также прием подавляющим большинством пациентов данных препаратов, их известные ренонегативные эффекты и довольно большое количество пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², включенных в DAPA-HF (41%), может объяснить нейтральное влияние дапаглифлозина на почечные исходы как в общей популяции, как у пациентов с и без СД2.

В данном вторичном анализе было показано, что эффективность дапаглифлозина не зависит от достижения целевых доз иРАС, БАБ, приема АМКР, дигоксина, ивабрадина, диуретиков, имплантируемых устройств и их комбинации, и сохраняется во всех изучаемых подгруппах. Таким образом, эффект дапаглифлозина не только глюкозозависим, но и дополняет эффект доказанной и рекомендованной терапии СН-нФВ.

Эффективность дапаглифлозина при СН-нФВ в разных возрастных группах

В настоящее время во многих странах происходит старение населения, а с увеличением числа пожилых пациентов увеличивается и частота СН [30]. В России также наблюдается тенденция к старению популяции

пациентов с СН с $64,0 \pm 11,9$ лет в 1998г до $69,9 \pm 12,2$ в 2014г [31].

Учитывая возрастную гетерогенность популяции, тенденции к изменению возрастного состава, необходимо понимать степень эффективности и безопасности препаратов во всех возрастных группах. Тем более, применение лекарственных препаратов (в частности, для лечения СН-нФВ) может быть ограничено у пожилых людей как из-за преклонного возраста, так и из-за полипрагмазии и данных об ограниченной пользе лечения у пожилых [32].

С целью оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина в зависимости от возраста был проведен субанализ DAPA-HF [21]. Среди 4744 рандомизированных пациентов из 20 стран мира в возрасте от 22 до 94 лет средний возраст составил $66,3 \pm 10,9$ года. Пациентов младше 55 лет было 13,4% со средним возрастом 49 лет, 55-64 года — 26,2% со средним возрастом 60 лет, 65-74 года — 36,2% со средним возрастом 69 лет и 24,2% старше 75 лет со средним возрастом 79 лет. Пациенты старших возрастных групп реже получали БАБ, АМКР, диуретик и дигоксин, чем пациенты более младшего возраста [21].

Частота и относительный риск комбинированной первичной точки в зависимости от возраста представлены в таблице 8 [21].

Частота комбинированной первичной точки была относительно одинаковой в возрастных группах 55-64 и 65-74 года, но была выше в группе ≥ 75 лет и ниже

Таблица 8

Частота* и относительный риск комбинированной первичной точки в зависимости от возраста

Возраст	Лечение	Частота (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ), р	р для взаимодействия
<55 лет	Дапаглифлозин	11,8 (9,0-15,5)	0,87 (0,60-1,28), 0,49	0,76
	Плацебо	13,6 (10,4-17,9)		
55-64 года	Дапаглифлозин	11,4 (9,3-13,9)	0,71 (0,55-0,93), 0,012	
	Плацебо	15,7 (13,2-18,7)		
65-74 года	Дапаглифлозин	11,4 (9,6-13,5)	0,76 (0,61-0,95), 0,015	
	Плацебо	15,1 (13,1-17,5)		
≥75 лет	Дапаглифлозин	12,6 (10,4-15,3)	0,68 (0,53-0,88), 0,003	
	Плацебо	18,0 (15,2-21,4)		

Примечание: * — нескорректированная.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

в группе <55 лет, что также объясняется исходным риском, связанным с возрастом. Относительный риск первичной точки для дапаглифлозина по сравнению с плацебо был одинаковым во всем возрастном спектре (табл. 8) с p для взаимодействия = 0,76. Тем не менее, максимальный положительный эффект дапаглифлозина реализовывался именно в группе пациентов ≥75 лет (табл. 8) [21].

При групповом анализе смертности от всех причин не было получено статистически достоверных различий в ее снижении во всех изучаемых группах, однако применение снижения общего относительного риска (17%) к частоте событий в группе плацебо в возрасте ≥75 лет показало абсолютное снижение риска на 19 случаев на 1 тыс. человеко-лет наблюдения. Эквивалентное абсолютное снижение риска у пациентов в возрасте до 55 лет было оценено в предупреждении 13 случаев смерти на 1 тыс. человеко-лет [21].

При анализе безопасности не было обнаружено увеличения частоты серьезных нежелательных явлений при применении дапаглифлозина. Наибольшее снижение частоты серьезных почечных нежелательных явлений отмечалось в группе дапаглифлозина в возрастной категории ≥75 лет. Поэтому профиль польза/риск при приеме дапаглифлозина был такой же благоприятный у пожилых, как и у более молодых [21].

Таким образом, применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты и относительного риска комбинированной первичной точки во всех возрастных группах, но с большей абсолютной пользой у пожилых. Кроме того, препарат показал приемлемый уровень безопасности, в т.ч. и в старшей возрастной группе.

Влияние дапаглифлозина при СН-нФВ на качество жизни

Целью терапии пациентов с СН-нФВ, помимо влияния на прогноз, является улучшение качества жизни. Выраженность симптомов СН напрямую влияет на физическую активность и качество жизни [33]. У большинства пациентов с СН ухудшается качество

жизни, вне зависимости от госпитализаций. Кроме того, доказано, что изменение функционального состояния связано с лечением и является прогностически значимым [34, 35]. Актуальность и необходимость оценки выраженности симптомов и физической активности отражена в проекте рекомендаций FDA для планирования и интерпретации результатов РКИ препаратов для лечения СН [36].

В исследовании DAPA-HF при помощи болезнью-специфического опросника KCCQ на визите рандомизации, через 4 и 8 мес. оценивались общая оценка симптомов (KCCQ-TSS), клинический балл (KCCQ-CSS), включающий оценку физической активности и симптомов, и общий суммарный балл (KCCQ-OSS) — совокупность двух предыдущих показателей. Все оценки варьируются от 0 до 100, где высокий балл соответствует лучшему статусу. Изменение показателей на более или менее чем 5 баллов свидетельствует, соответственно, об улучшении или ухудшении показателей и считается клинически значимым [22].

В субанализе DAPA-HF, посвященном оценке эффекта дапаглифлозина на симптомы и качество жизни, 4443 пациента (93,7%), имевших исходные баллы KCCQ-TSS, были разделены на 3 подгруппы согласно их тертилям: 1) ≤65,6 (n=1487); 2) 65,7-87,5 (n=1564) и 3) >87,5 (n=1392) балла. Пациенты с исходно низким баллом были моложе, чаще были женщины с более высоким функциональным классом по NYHA, с СД2 и фибрилляцией предсердий в анамнезе. Низкий балл был напрямую связан с более высокой частотой и риском сердечно-сосудистой смерти и ухудшением СН [22].

Показано, что применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты комбинированной первичной конечной точки вне зависимости от баллов по KCCQ-TSS (от низкого к высокому тертилям: ОР 0,70, 95% ДИ 0,57-0,86; ОР 0,77, 95% ДИ 0,61-0,98; и ОР 0,62, 95% ДИ 0,46-0,83, соответственно; p для гетерогенности = 0,52). Аналогичные результаты были получены и для отдельных компонентов первичной и вторичной конечных точек, включая смертность от всех причин [22].

Таблица 9

Достижение пациентами клинически значимых изменений баллов КССQ через 8 месяцев

		Улучшение, %			Ухудшение, %
		≥5 баллов	≥10 баллов	≥15 баллов	≥5 баллов
КССQ-TSS	Дапаглифлозин	58,3	54,5	54,0	25,3
	Плацебо	50,9	47,6	48,2	32,9
КССQ-CSS	Дапаглифлозин	53,3	49,6	47,0	25,2
	Плацебо	44,8	40,9	41,0	31,4
КССQ-OSS	Дапаглифлозин	53,3	46,8	43,8	24,5
	Плацебо	46,6	38,9	37,8	31,0

Примечание: р для всех <0,0001.

В целом, применение дапаглифлозина по сравнению с плацебо приводило к улучшению среднего балла по шкалам КССQ-TSS, CSS и OSS через 4 мес. (на 1,9, 1,8 и 1,7 балла больше, соответственно; p для всех <0,0001), увеличиваясь к 8 мес. на 2,8, 2,5 и 2,3 балла, соответственно (p для всех <0,0001). Результаты анализа шкал доменов КССQ по клинически значимому улучшению и ухудшению представлены в таблице 9 [22].

Таким образом, больше пациентов, получавших дапаглифлозин, имели небольшое, умеренное и значительное улучшение по КССQ-TSS (табл. 9) с NNT равным 14 (95% ДИ 10-23), 15 (95% ДИ 11-25) и 18 (95% ДИ 12-35), соответственно (p <0,0001 для всех). Клинически значимое ухудшение наблюдалось у меньшего числа пациентов, получавших дапаглифлозин (табл. 9). Аналогичные результаты были получены и при анализе КССQ-CSS и OSS (табл. 9) [22].

Полученные результаты позволяют говорить о положительном эффекте дапаглифлозина во всем диапазоне баллов КССQ вне зависимости от их исходных значений. Это, учитывая вторичный анализ данных, потенциально может свидетельствовать об эффектах дапаглифлозина на исходы, связанные с СН, вне зависимости от исходного субъективного состояния пациента.

Заключение

Успехи в лечении СН-нФВ относятся к самым значительным достижениям современной сердечно-сосудистой терапии. Комбинация иРАС, БАБ и АМКР, или тройная терапия, заслуженно получила название

оптимальной базовой медикаментозной терапии СН-нФВ. Использование данных препаратов в клинической практике привело к впечатляющим результатам, ощутимо снизив смертность и заболеваемость пациентов с СН-нФВ. Тем не менее, сохраняющийся высокий остаточный риск определяет актуальность не просто новых препаратов, но принципиально инновационных подходов к лечению. Фундамент для такого подхода заложило исследование DAPA-HF с дапаглифлозином. Оно стало не только первым крупным РКИ среди иНГЛТ2, но и первым РКИ из группы сахароснижающих препаратов, продемонстрировавших несомненный положительный эффект в снижении частоты жестких конечных точек у пациентов с СН-нФВ вне зависимости от статуса диабета, что стало основанием для обсуждения новой концепции неметаболической кардио-ренопротекции. Вторичный анализ данных свидетельствует о том, что дапаглифлозин эффективен вне зависимости от получаемой оптимальной медикаментозной терапии и возраста. Таким образом, мы являемся свидетелями возможной исторической трансформации тройной базовой терапии СН-нФВ в квадротерапию.

В ближайшем будущем будут завершены исследования с другими представителями класса, которые призваны подтвердить классовый эффект при СН-нФВ. Но самый интригующий вопрос современной сердечно-сосудистой терапии: “Возьмут ли иНГЛТ2 непреодолимый барьер в виде СН-сФВ?”, ответ на который будет получен в обозримой перспективе.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-23. doi:10.1056/NEJMoa1310799.
- Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014;14:1059. doi:10.1186/1471-2458-14-1059.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502. doi:10.1161/circulationaha.116.022194.
- Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment and Outcomes of Patients with Heart Failure. *JACC Heart Failure*. 2015;3:136-45. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
- Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597-605. doi:10.2337/dc17-0697.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.

8. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ehf.1170.
9. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
10. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200:83-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.01.012.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
14. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
15. Instructions for medical use of the drug of Forxiga. [Electronic resource] (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига. [Электронный ресурс]: 2019. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daeec0493836&t= \(дата обращения: 23.04.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daeec0493836&t= (дата обращения: 23.04.2020)).
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
19. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Mar 27. doi:10.1001/jama.2020.1906. [Epub ahead of print].
20. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020 Mar 28. pii: ehaa183. doi:10.1093/eurheartj/ehaa183. [Epub ahead of print].
21. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
22. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
24. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZL. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):939-40. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
25. Wojcik C, Warden B. Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):130. doi:10.1007/s11886-019-1219-4.
26. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
27. Beggs S, Gardner R. Thirty years of heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(10):824-6. doi:10.1093/eurheartj/ehy051.
28. Machaj F, Dembowska E, Rosik J, et al. New therapies for the treatment of heart failure: a summary of recent accomplishments. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:147-55. doi:10.2147/TCRM.S179302.
29. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 2017;1(3):bjgpopen17X101013. doi:10.3399/bjgpopen17X101013.
30. Li H, Hastings MH, Rhee J, et al. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res*. 2020;126(4):533-51. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315889.
31. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
32. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-96. doi:10.1080/14740338.2018.1546841.
33. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019;140(18):1463-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
34. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJ, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10(8):pii: e003430. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
35. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-75. doi:10.1002/ehf.1432.
36. Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development. Guidance for Industry [Electronic resource] [Электронный ресурс]: 06.2019. URL: [https://www.fda.gov/media/128372/download \(дата обращения: 16.04.2020\)](https://www.fda.gov/media/128372/download (дата обращения: 16.04.2020)).

Динамика антиаритмической терапии после катетерной абляции фибрилляции предсердий: данные российской клинической практики в регистре ESC-EHRA

Коробченко Л.Е.¹, Байрамова С.А.², Харац В.Е.³, Качалкова О.Н.³, Дмитриев А.Ю.⁴, Баталов Р.Е.⁵, Моргунов Д.П.⁶, Силин И.А.⁶, Александровский А.А.⁷, Крыжановский Д.В.⁸, Романов А.Б.⁹, Покушалов Е.А.², Лебедев Д.С.¹, Кузнецов В.А.¹², Колунин Г.В.¹³, Заманов Д.А.⁴, Четвериков С.Ю.⁹, Яшин С.М.¹⁰, Попов С.В.⁵, Иваницкий Э.А.¹¹, Горьков А.И.¹, Мамчур С.Е.¹², Базаев В.А.¹, Михайлов Е.Н.^{1*}

Цель. Катетерная абляция (КА) — эффективный метод профилактики рецидивов фибрилляции предсердий (ФП), однако медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) остается важным компонентом лечения ФП. Динамика применения ААТ в отдаленном периоде после КА ФП изучена недостаточно. Работа анализирует динамику ААТ после КА ФП.

Материал и методы. В 2012-2016 гг. проводился регистр Европейской ассоциации ритма сердца (EORP AFA L-T), в который включено 476 российских пациентов (57,1% мужчин; средний возраст 57,1±8,7 лет), составивших группу исследования. Наблюдение после КА составило 12 мес. (доступно у 81,9% пациентов). Применение ААТ оценивалось до госпитализации, во время КА ФП, на 3, 6 и 12 мес. наблюдения.

Результаты. Анамнез ААТ был у 439 (92,2%) пациентов. КА была выполнена на фоне ААТ у 459 (96,4%) пациентов. ААТ (любого класса) после выполнения КА ФП применялась у 463 (97,3%), 370 (94,8%) и 307 (78,7%) пациентов на 3, 6 и 12 мес. наблюдения. При этом у 187 (47,9%) не было зафиксировано рецидива аритмии. ААТ препаратом IC или III класса применялась в 40 (21,4%) случаях, несмотря на отсутствие рецидива аритмии. В послеоперационном периоде пиковое применение препаратов в течение первых 3 мес. после КА наблюдалось у препаратов IC класса ($P<0,05$), в то время как для других препаратов такой тенденции не наблюдалось. Не выявлено признаков, ассоциированных с продолженной ААТ у пациентов без рецидива аритмии. Выявлена положительная корреляция отсутствия рецидива аритмии с минимальным количеством применявшихся препаратов ААТ в анамнезе ($RR=0,85$; 95% CI 0,73-0,98; $P=0,03$).

Заключение. Частота применения ААТ после КА ФП значительно снижается, однако остается группа пациентов без документированных рецидивов аритмии с продолженной ААТ вопреки современным рекомендациям, что требует внимания лечащих врачей. Не найдено клинических признаков, ассоциированных с продолженной ААТ после КА ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, регистр, катетерная абляция.

Отношения и деятельность. Комитет Европейских Наблюдательных Программ поддерживали следующие компании: Abbott Vascular Int. (2011-2014), Amgen Cardiovascular (2009-2018), AstraZeneca (2014-2017), Bayer AG (2009-2018), Boehringer Ingelheim (2009-2019), Boston Scientific (2009-2012), The Bristol Myers Squibb and Pfizer Alliance (2011-2019), Daiichi Sankyo Europe GmbH (2011-2020), The Alliance Daiichi Sankyo Europe GmbH and Eli Lilly and Company (2014-2017), Edwards (2016-2019), Gedeon Richter Plc. (2014-2016), Menarini Int. Op. (2009-2012), MSD-Merck & Co. (2011-2014), Novartis Pharma AG (2014-2017), ResMed (2014-2016), Sanofi (2009-2011), SERVIER (2009-2018).

Благодарности. Авторы выражают благодарность исполнительному комитету Регистра и комитету европейских наблюдательных программ, а также Elin Folkesson Lefrancq, Viviane Missiamenou, Cecile Laroche и профессору Aldo P. Maggioni. Полный список соисполнителей регистра приведен в Приложении 1.

¹ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ³Тюменский Кардиологический Научный центр — филиал Научно-

исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Тюмень; ⁴КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ⁵Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ⁶БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут; ⁷ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарёва, Саранск; ⁸СПб ГБУЗ Городская Больница № 26, Санкт-Петербург; ⁹БУ ХМАО-Югры Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск; ¹⁰ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск; ¹²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ¹³ИПОСамарского государственного медицинского университета, Самара, Россия.

Коробченко Л.Е. — студент, ORCID: 0000-0001-7185-0983, Байрамова С.А. — к.м.н., м.н.с. центра интервенционной кардиологии, врач кардиолог-аритмолог консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0003-2946-4709, Харац В.Е. — к.м.н., с.н.с. отделения нарушений ритма отдела функциональных методов исследования, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-6297-7859, Качалкова О.Н. — м.н.с. отделения нарушений ритма отдела функциональных методов исследования, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4038-5051, Дмитриев А.Ю. — врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0002-0636-5428, Баталов Р.Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-3124-7500, Силин И.А. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-1698-0483, Александровский А.А. — к.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5845-3358, Крыжановский Д.В. — к.м.н., заместитель руководителя городского центра интервенционной аритмологии, ORCID: 0000-0002-5021-9129, Романов А.Б. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6958-6690, Покушалов Е.А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель центра интервенционной кардиологии, заместитель директора по научно-экспериментальной работе, ORCID: 0000-0002-2560-5167, Лебедев Д.С. — д.м.н. профессор РАН, руководитель научно-исследовательской лаборатории аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Кузнецов В.А. — д.м.н., профессор, руководитель Отдела функциональных методов исследования, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-0246-9131, Колунин Г.В. — к.м.н., с.н.с. Отдела функциональных методов исследования, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-9376-897X, Заманов Д.А. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0001-9273-2855, Четвериков С.Ю. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8377-202X, Яшин С.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2, руководитель отделения аритмологии, ORCID: 0000-0001-9641-3106, Попов С.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Иваницкий Э.А. — д.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 2, ORCID: 0000-

0002-4946-8005, Горьков А. И. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3995-5771, Мамчур С. Е. — д.м.н., зав. отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8277-5584, Базаев В. А. — д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-0124-1001, Михайлов Е. Н.* — д.м.н., доцент, зав. НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

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

ААТ — антиаритмическая терапия, ААП — антиаритмические препараты, АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, ББК — недигидропериодиновые блокаторы кальциевых каналов, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — катетерная абляция, РКО — Российское кардиологическое общество, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 30.04.2020

Рецензия получена 15.05.2020

Принята к публикации 18.05.2020



Для цитирования: Коробченко Л. Е., Байрамова С. А., Харац В. Е., Качалкова О. Н., Дмитриев А. Ю., Баталов Р. Е., Моргунов Д. П., Силин И. А., Александровский А. А., Крыжановский Д. В., Романов А. Б., Покушалов Е. А., Лебедев Д. С., Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Заманов Д. А., Четвериков С. Ю., Яшин С. М., Попов С. В., Иваницкий Э. А., Горьков А. И., Мамчур С. Е., Базаев В. А., Михайлов Е. Н. Динамика антиаритмической терапии после катетерной абляции фибрилляции предсердий: данные российской клинической практики в регистре ESC-EHRA. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3874. doi:10.15829/1560-4071-2020-3874

Antiarrhythmic drug therapy after atrial fibrillation ablation: data of the ESC-EHRA registry

Korobchenko L. E.¹, Bayramova S. A.², Kharats V. E.³, Kachalkova O. N.³, Dmitriev A. Yu.⁴, Batalov R. E.⁵, Morgunov D. P.⁶, Silin I. A.⁶, Aleksandrovskiy A. A.⁷, Kryzhanovskiy D. V.⁸, Romanov A. B.², Pokushalov E. A.², Lebedev D. S.¹, Kuznetsov V. A.³, Kolunin G. V.³, Zamanov D. A.⁴, Chetverikov S. Yu.⁹, Yashin S. M.¹⁰, Popov S. V.⁵, Ivanitsky E. A.¹¹, Gorkov A. I.⁶, Mamchur S. E.¹², Bazaev V. A.¹³, Mikhaylov E. N.^{1*}

Aim. Catheter ablation (CA) is an effective approach for rhythm control in atrial fibrillation (AF), however antiarrhythmic therapy (AAT) remains important. There is a lack of data about long-term AAT use after CA. This study evaluates AAT after CA for AF.

Material and methods. In 2012-2016, EURObservational Research Programme of Atrial Fibrillation Ablation Long-Term (EORP AFA L-T) registry was conducted, which included 476 Russian patients (57,1% — men; mean age — 57,1±8,7 years). The follow-up after CA was 12 months (available in 81,9% of patients). The use of AAT was evaluated prior to hospitalization, during hospitalization for CA, as well as at 3, 6 and 12 months of follow-up.

Results. Prior to CA, 439 (92,2%) patients received AAT. During CA, 459 (96,4%) patients were treated with AAT. After CA, AAT was used by 463 (97,3%), 370 (94,8%), and 307 (78,7%) patients at 3, 6 and 12 months of follow-up, respectively. There was no arrhythmia recurrence in 187 (47,9%) subjects. Among these patients, 40 (21,4%) received class IC or III AAT. The peak of AAT use was found for class IC agents within 3 months after CA ($P<0,05$), while for other drugs this trend was not observed. There were no factors associated with AAT usage in patients without arrhythmia recurrence after CA. A positive correlation of arrhythmia non-recurrence with a minimum number of previously used antiarrhythmic agents was revealed ($RR=0,85$; 95% CI 0,73-0,98; $P=0,03$).

Conclusion. The frequency of AAT use after AF ablation is significantly reduced. However, there is a cohort of patients without documented arrhythmia recurrence still receiving AAT, which requires special attention of physicians. There were no clinical predictors of continued AAT in subjects without arrhythmia recurrence.

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, registry, catheter ablation.

Relationships and Activities. The Committee of EURObservational Research Programme was supported by the following companies: Abbott Vascular Int. (2011-2014), Amgen Cardiovascular (2009-2018), AstraZeneca (2014-2017), Bayer AG (2009-2018), Boehringer Ingelheim (2009-2019), Boston Scientific (2009-2012), The Bristol Myers Squibb and Pfizer Alliance (2011-2019), Daiichi Sankyo Europe GmbH (2011-2020), The Alliance Daiichi Sankyo Europe GmbH and Eli Lilly and Company (2014-2017), Edwards (2016-2019), Gedeon Richter Plc. (2014-2016), Menarini Int. Op. (2009-2012), MSD-Merck & Co. (2011-2014), Novartis Pharma AG (2014-2017), ResMed (2014-2016), Sanofi (2009-2011), SERVIER (2009-2018).

Acknowledgments. The authors are grateful to the Registry Executive Committee and the EORP Oversight Committee, as well as Elin Folkesson Lefrancq, Viviane Missiamenou, Cecile Laroche and Professor Aldo P. Maggioni. A complete list of registry co-executors is given in Appendix 1.

¹Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk; ³Tyumen Cardiological Scientific Center — branch of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen; ⁴Kraevaya Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ⁵Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk; ⁶KhMAO-Yugra District Cardiology Dispensary, Center of Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; ⁷Ogarev State Medical University, Saransk; ⁸City Clinical Hospital № 26, Saint-Petersburg; ⁹KhMAO-Yugra District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; ¹⁰Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ¹¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ¹²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ¹³Samara State Medical University, Samara, Russia.

Korobchenko L. E., ORCID: 0000-0001-7185-0983, Bayramova S. A. ORCID: 0000-0003-2946-4709, Kharats V. A. ORCID: 0000-0002-6297-7859, Kachalkova I. N. ORCID: 0000-0002-4038-5051, Dmitriev A. Yu. ORCID: 0000-0002-0636-5428, Batalov R. A. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Morgunov D. P. ORCID: 0000-0003-3124-7500, Silin I. A. ORCID: 0000-0002-1698-0483, Aleksandrovskiy A. A. ORCID: 0000-0002-5845-3358, Kryzhanovskiy D. V. ORCID: 0000-0002-5021-9129, Romanov A. B. ORCID: 0000-0002-6958-6690, Pokushalov A. A. ORCID: 0000-0002-2560-5167, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-0246-9131, Kolunin G. V. ORCID: 0000-0002-9376-897X, Zamanov D. A. ORCID: 0000-0001-9273-2855, Chetverikov S. Yu. ORCID: 0000-0001-8377-202X, Yashin S. I. ORCID: 0000-0001-9641-3106, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Ivanitsky E. A. ORCID: 0000-0002-4946-8005, Gorkov A. I. ORCID: 0000-0003-3995-5771, Mamchur S. A. ORCID: 0000-0002-8277-5584, Bazaev V. A. ORCID: 0000-0003-0124-1001, Mikhaylov E. N.* ORCID: 0000-0002-6553-9141.

Received: 30.04.2020 **Revision Received:** 15.05.2020 **Accepted:** 18.05.2020

For citation: Korobchenko L. E., Bayramova S. A., Kharats V. E., Kachalkova O. N., Dmitriev A. Yu., Batalov R. E., Morgunov D. P., Silin I. A., Aleksandrovskiy A. A., Kryzhanovskiy D. V., Romanov A. B., Pokushalov E. A., Lebedev D. S., Kuznetsov V. A., Kolunin G. V., Zamanov D. A., Chetverikov S. Yu., Yashin S. M., Popov S. V., Ivanitsky E. A., Gorkov A. I., Mamchur S. E., Bazaev V. A., Mikhaylov E. N. Antiarrhythmic drug therapy after atrial fibrillation ablation: data of the ESC-EHRA registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3874. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3874

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая частая устойчивая аритмия, встречающаяся в клинической практике. Комплексная терапия этого заболевания включает в себя профилактику тромбоэмболических осложнений, консервативное и интервенционное лечение с целью коррекции частоты ритма и профилактики рецидивов аритмии. В ряде рандомизированных клинических исследований [1-4] показано преимущество катетерной изоляции легочных вен перед антиаритмической терапией (ААТ) в эффективности контроля ритма. При этом ААТ остается важной составляющей лечения ФП у большинства пациентов, как направленных на катетерное лечение, так и не имеющих показаний к интервенционному лечению.

В более ранних исследованиях показано, что анамнез ААТ перед катетерной аблацией может явиться предиктором исходов катетерного лечения [5]. В то же время, в соответствии с мнением экспертов и официальными рекомендациями профессиональных сообществ [6, 7], в первые 3 мес. после аблации показан прием ААТ с целью профилактики ранних рецидивов аритмии. Решение о дальнейшем продолжении терапии основывается на наличии рецидивов аритмии, а также индивидуальных особенностях пациента [8].

В клинических рекомендациях обозначена отмена ААТ после катетерной аблации при отсутствии документированного рецидива аритмии. Однако в реальной практике частота применения ААТ после аблации, тип предпочитаемой ААТ терапии и ее длительность остаются неизученными.

Для получения актуальных данных по вопросам, связанным с КА ФП в 2012-2016 гг. под эгидой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и с участием Национальных кардиологических сообществ стран, аффилированных с ЕОК, проводилось регистровое наблюдательное исследование ведения пациентов, госпитализированных для катетерной аблации ФП (EORP Atrial fibrillation ablation long-term registry = EORP AFA L-T). При участии Российского кардиологического общества (РКО) в РФ данные были представлены специалистами 13 клиник.

Целью данного исследования явился анализ характера и динамики ААТ в предоперационном, периоперационном и отдаленном периодах после катетерной аблации (КА) ФП в России.

Материал и методы

Регистр. Регистр EORP AFA L-T являлся проспективным международным мультицентровым проектом. Организаторами регистра не было предусмотрено особых предписаний к медикаментозной терапии и диагностическим процедурам у пациентов, они проводились на основании актуальных рекомендаций и локальной клинической практики.

Критериями включения в регистр был возраст от 18 лет и госпитализация для проведения КА ФП.

В регистре принимали участие 106 кардиологических центров из 27 стран, в т.ч. 13 центров из России.

Всего в регистр было включено 3742 пациента, из них 476 российских пациентов, которые составили группу исследования. Основная клиническая характеристика пациентов была представлена в предыдущей публикации [9].

Катетерная аблация и наблюдение. КА ФП включала изоляцию легочных вен, на усмотрение оператора выполнялась дополнительная модификация субстрата аритмии в левом и/или правом предсердии.

После выполнения КА ФП проводилось наблюдение пациентов в течение 12 мес. с обязательным контролем ритма и детекцией рецидивов очно (поверхностная ЭКГ, Холтеровское мониторирование), по телефону или с использованием имплантируемых мониторов. Рецидивами считались любые документированные эпизоды предсердной тахикардии длительностью более 30 сек.

Критерием исключения стало отсутствие обратной связи со стороны пациента до истечения периода наблюдения.

Первичной конечной точкой исследования стал частотный анализ ААТ у пациентов с ААТ на контрольных визитах в 3, 6 и 12 мес.

Вторичными контрольными точками стали изменение или продолжение ААТ, продолжение ААТ в течение 12 мес. у пациентов без детекции рецидива аритмии.

В электронную базу данных вносились клинические показатели и принимаемая терапия до госпитализации, во время госпитализации для КА ФП, непосредственно после КА, после 3-месячного (слепого) периода и при 12-месячном визите; при необходимости проводились и учитывались внеплановые визиты.

В раннем послеоперационном периоде оценивались осложнения КА ФП.

Антиаритмическая терапия. В электронной базе данных учитывался прием широкого спектра препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая антиаритмическую терапию, терапию артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сердечной недостаточности, антикоагулянтную терапию. Антиаритмическая терапия осуществлялась с помощью антиаритмических средств IC класса (Пропафенон, Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин), Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этализин), III класса (Амиодарон, Соталол), а также бета-адреноблокаторами (БАБ) и недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК). Терапия БАБ и БКК не разграничивалась для лечения нарушения ритма сердца, артериальной гипертензии или сердечной недостаточности. Применявшиеся дозировки препаратов IC и III клас-

Таблица 1

Дозировки ААП

	Ic			III	
	Пропафенон	Лапаконитина гидробромид (Аллапинин)	Этацин	Амиодарон	Соталол
Дозы (мг/сут.)	150-600 (450)	25-160 (75)	100	100-600 (200)	40-640 (160)

Примечание: указаны диапазоны назначаемых дозировок и медиана суточной дозы в скобках за весь период наблюдения. Протоколом регистра не было предусмотрено разделения групп БАБ и БКК по отдельным препаратам.

Таблица 2

Частота приема различных ААП в течение времени исследования

	До госпитализации (всего 476 пациентов)	Во время госпитализации для КА ФП (всего 476 пациентов)	3-месячное наблюдение (всего 476 пациентов)	6-месячное наблюдение (всего 390 пациентов)	12-месячное наблюдение (всего 390 пациентов)
N пациентов, принимающих ААТ	439 (92,2%)*	459 (96,4%)	463 (97,3%)	370 (94,8%)*	307 (78,7%)*
Ic	134 (28,2%)	145 (30,3%)	148 (31,1%)	112 (28,7%)	27 (6,9%)*
• Пропафенон	94 (19,7%)	104 (21,8%)	106 (22,3%)	79 (20,3%)	26 (6,7%)*
• Аллапинин	37 (7,8%)	40 (8,4%)	41 (8,6%)	31 (7,9%)	0*
• Этацин	3	1	1	2	1
III	254 (53,3%)	297 (62,4%)*	298 (62,6%)	237 (60,8%)	130 (33,3%)*
• Амиодарон	156 (32,8%)	172 (36,1%)	167 (35,1%)	135 (34,6%)	49 (12,6%)*
• Соталол	97 (20,6%)	124 (26,1%)*	130 (27,3%)	102 (26,2%)	81 (20,8%)
БАБ	217 (45,6%)	199 (41,8%)	183 (38,4%)	176 (45,1%)*	180 (46,2%)
БКК	43 (9%)	49 (10,3%)	42 (8,8%)	36 (9,2%)	36 (9,2%)
Ic+III	23 (4,8%)	28 (5,9%)	23 (4,8%)	18 (4,6%)	1 (0,3%)*

Примечание: * — $P < 0,05$.

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, КА — катетерная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

сов приведены в таблице 1. Препараты назначались пациентам в соответствии с решением лечащего врача.

Статистический анализ. Непрерывные переменные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Частоты выражены в виде процентной доли от абсолютного количества. Анализ взаимосвязи проводился с помощью корреляционного анализа Пирсона для нормального распределения и теста Спирмена для распределения, отличавшегося от нормального. Для сравнения средних значений с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента; для распределения, отличающегося от нормального — U критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. Анализ предикторов назначения ААТ проводился с помощью полиномиальной логистической регрессии, порог статистической значимости был установлен как $P < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. Анализ проводился в российской популяции пациентов, составившей 476 человек (57,1% мужчин; средний возраст $57,1 \pm 8,7$ лет). По типу ФП пароксизмальная

форма присутствовала в наибольшем количестве случаев и составляла 67,2%, персистирующая форма — 19,7%, длительно существующая персистирующая — 11,1%, для 9 пациентов (1,9%) тип ФП не установлен. Визит 12 мес. после абляции был выполнен у 392 (84,4%) пациентов. Среди пациентов наблюдались следующие коморбидные состояния: артериальная гипертензия (АГ) 167 (35,1%); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (NYHA $\geq$ II ФК) 184 (38,7%), из них 6 человек со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ $< 50\%$); ишемическая болезнь сердца (ИБС) 132 (27,7%).

Постоперационные осложнения встречались в 22 (4,6%) случаях и чаще всего (в 13 случаях) были связаны с доступом к бедренным сосудам (гематомы и ложные аневризмы).

Антиаритмическая терапия. До госпитализации большая часть пациентов — 439 (92,2%) находились на ААТ. В дальнейшем наблюдалась динамика в назначении препаратов с пиком приема в трёхмесячный период после проведения КА ФП 463 (97,3%) и дальнейшим небольшим снижением частоты применения ААТ до 370 (94,8%) в 6-месячный период и 307 (78,7%) к 12-месячному визиту. При этом IC класс ААТ получали 27 (6,9%) пациентов, III класс —

Таблица 3

Применение ААП до госпитализации

	Без ААП (n=33)	1 ААП (n=252)	2 ААП (n=160)	3 ААП (n=22)	4 ААП (n=4)
Свобода от рецидивов	12 (36,4%)	113 (44,8%)*	56 (35,0%)	8 (36,4%)	1 (25,0%)
ИБС	2 (6,1%)	53 (21,0%)*	65 (40,6%)	9 (40,9%)	2 (50,0%)
ХСН	14 (42,4%)	82 (32,5%)*	70 (43,8%)	13 (59,1%)	1 (25,0%)
АГ	9 (27,3%)	105(41,7%)*	46 (28,8%)	6 (27,3%)	2 (50,0%)
Is	-	54 (21,4%)*	68 (42,5%)	10 (45,5%)*	4 (100,0%)
• Пропафенон	-	42 (16,7%)*	44 (27,5%)	7 (31,8%)*	4 (100,0%)
• Аллапинин® [Lappaconitine hydrobromide]	-	12 (4,8%)*	24 (15,0%)	3 (13,6%)	2 (50,0%)
III	-	115 (45,6%)*	112 (70%)*	22 (100,0%)	4(100,0%)
• Амиодарон	-	57 (22,6%)*	82 (50,0%)	15 (68,2%)	2 (50,0%)
• Соталол	-	58 (23,0%)	30 (18,8%)	7 (31,8%)	2 (50,0%)
БАБ	-	76 (30,2%)*	119 (74,4%)	19 (86,4%)	4 (100,0%)
БКК	-	7 (2,8%)*	21 (13,1%)	14 (63,6%)	4 (100,0%)

Примечание: * — $P < 0,05$.

Сокращения: ААП — антиаритмический препарат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов.

Таблица 4

ААТ и коморбидность

	ИБС (n=132)	АГ (n=167)	ХСН (NYHA ≥ 2) (n=184)	Без заболеваний (n=30)
Is	51 (38,6%)	74 (44,3%)	79 (42,9%)	16 (53,3%)
III	110 (83,3%)*	124 (74,3%)	144 (78,3%)	20 (66,7%)
ББ	93 (70,5%)	108 (64,7%)	137 (74,5%)*	19 (63,3%)
БКК	32 (24,2%)	30 (18,0%)	37 (20,1%)	5 (16,7%)

Примечание: * — $P < 0,05$.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, NYHA — New York Heart Association.

130 (33,3%), БАБ — 180 (46,2%) и БКК — 36 (9,2%) пациентов. Частота приема различной ААТ в период наблюдения представлена в таблице 2.

Рецидивы аритмии. Ранние рецидивы аритмии (в течение первых 3 мес. после аблации) встречались у 102 (30,8%) пациентов. После 3-месячного периода за оставшийся период наблюдения рецидивы аритмии были зарегистрированы у 125 (32,1%) пациентов. Прием пропафенона в послеоперационном периоде был ассоциирован с отсутствием раннего рецидива ($P_o=0,17$, $P=0,04$).

У пациентов, продолжавших прием ААТ, рецидивы аритмии встретились в 203 (52,1%) случаях. При этом наибольшая частота рецидивов наблюдалась у пациентов с изначально пароксизмальной формой ФП — 69,5%, персистирующая ФП составила 19,2% всех рецидивов, длительно-существующая персистирующая — 11,3% ($P < 0,01$).

Не было выявлено статистически значимых ассоциаций рецидивов аритмии с приемом конкретных ААП.

Из 307 (78,7%) пациентов, продолжавших принимать назначенную ААТ, у 187 (47,9%) не было зарегистрировано рецидивов аритмии на протяжении всего

периода наблюдения. Из них 5 (2,7%) пациентов продолжали принимать IC класс, 35 (18,7%) пациентов III класс (7 — Амиодарон и 28 — Соталол). Так же 92 (49,2%) пациента продолжили принимать БАБ и 18 (9,6%) пациентов БКК, однако причина назначения данных препаратов не указана в базе данных, поэтому трактовать их прием исключительно с антиаритмической целью не представляется возможным. При этом у всех 187 пациентов присутствовали сопутствующие заболевания (75,4% — АГ; 41,7% — ХСН NYHA ≥ 2 ; 31,6% — ИБС). При однофакторном регрессионном анализе среди следующих клинических параметров: пол, возраст, тип ФП, ранние и поздние рецидивы аритмии в послеоперационном периоде, сопутствующие заболевания, не было выявлено статистически значимых предикторов продолжения ААТ у пациентов без рецидивов аритмии. В связи с этим многофакторный регрессионный анализ не проводился.

Применение ААТ до госпитализации. На догоспитальном этапе пациенты принимали различное количество антиаритмических препаратов (табл. 3). Наибольшую группу составили пациенты, принимавшие одно антиаритмическое средство (n=252), при этом

у них наблюдалась большая частота свободы от рецидивов аритмии к 12-месячному периоду: 44,8% vs 35,0%; $P=0,049$ в группе одного и двух ААП, соответственно; 44,8% vs 36,4%, 36,4% vs 25,0%; $P>0,05$ в группе одного ААП, без ААП, трёх и четырёх ААП, соответственно. Выявлена меньшая частота рецидива в подгруппе с одним неэффективным ААП по сравнению с подгруппой с большим количеством применявшихся ААП ($RR=0,85$; 95% CI 0,73-0,98; $P=0,03$).

ААТ и коморбидность. Как и ожидалось, ААТ имела определенные особенности в зависимости от сопутствующих заболеваний пациентов (табл. 4). Так, группа пациентов с ИБС получала наибольшее количество препаратов III класса и БКК на догоспитальном и госпитальном этапах ($P<0,01$), пациенты с ХСН доминировали по приему БАБ, а пациентам без структурных заболеваний сердца чаще назначались ААП IC класса ($P<0,05$).

Наличие АГ коррелировало с более редким применением Аллапинина на всех этапах наблюдения ($P_o=-0,150$; $P<0,05$)

Обсуждение

В нашем исследовании получено несколько важных результатов. Применение ААТ снижается через 3 мес. после КА ФП, что отражает актуальные рекомендации. Тем не менее, остается категория пациентов, у которых ААТ продолжается до 12 мес. и более, несмотря на отсутствие документированных рецидивов аритмии. Важно, что в нашей работе не найдено клинических факторов, ассоциированных с продолженной ААТ без наличия очевидных показаний.

Большая доля пациентов продолжала получать ААТ в послеоперационном периоде, что может быть связано с наличием субъективных ощущений у пациентов, несмотря на отсутствие документированных на ЭКГ рецидивов аритмии. Возможно предположить, что истинная частота рецидивов могла оказаться недооцененной, а продолжение терапии связано с наличием жалоб. С другой стороны, как показано в предыдущих результатах анализа российской популяции в Регистре, у части пациентов детекция аритмии в послеоперационном периоде проводилась в том числе с помощью имплантируемых подкожных мониторов, что ассоциировано с более достоверным выявлением бессимптомных и непродолжительных эпизодов аритмии [8]. Тем не менее, факт высокой частоты применения ААТ, в т.ч. при отсутствии документированных повторных эпизодов аритмии, требует внимания и информирования специалистов, осуществляющих ведение пациентов после КА.

Наименьшая частота рецидивов аритмии встречалась у пациентов с минимальным количеством попыток ААТ в анамнезе (1 препарат), что свидетельствует о вероятной необходимости более раннего принятия решения о проведении КА у определенной категории

пациентов, а не продолжения подбора ААТ после первой неудачи. Данное заключение согласуется с официальными показаниями к катетерной абляции ФП [1, 2].

В течение первых трех месяцев после абляции отмечался пик применения препаратов IC класса с последующим снижением их назначения, что свидетельствует о предпочтительном использовании этих препаратов с профилактической целью в первые месяцы послеоперационного периода у лиц без структурных заболеваний сердца.

За последние 15-20 лет взгляд на ААТ при ФП менялся, что отражают рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий [6, 10, 11]. На сегодняшний день консервативная терапия остается терапией первой линии, для её применения разработаны четкие терапевтические схемы. Однако применение ААТ для комплексного лечения у пациентов, направленных на КА ФП, стандартизировано в меньшей степени. Применение ААТ связано с риском осложнений различного характера, поэтому их назначение должно рассматриваться для каждого отдельно взятого пациента для достижения терапевтического эффекта, при этом решение о необходимости продолжения или возможности отмены терапии необходимо принимать каждый раз при консультировании пациентов. Например, при наличии ранних рецидивов аритмии (в первые 3 мес. после абляции) применение ААТ оправданно, иногда зачастую необходимо изменение типа или режима дозирования ААТ. Примерно в 40% случаев в отдаленном периоде такие рецидивы аритмии более не регистрируются, и ААТ может быть отменена [12]. Таким образом, оценка необходимости терапии при каждом визите, информирование пациентов о необходимости пересмотра терапии, могут способствовать снижению частоты применения ненужной терапии и снижению риска ее осложнений.

Клинические исследования, сравнивающие КА ФП и ААТ показали, что использование ААТ в трёхмесячный постабляционный период значительно снижает риск ранних рецидивов. Однако долговременный прием ААП не показывал значимого преимущества в контроле ритма [3, 13, 14].

В исследовании POWDER-AF сравнивали эффективность длительной (1 год) и короткой (3 мес.) ААТ. Исследование показало меньшую частоту рецидивов симптомной аритмии (2,7% vs 21,9%, $P<0,001$) и повторной абляции (1,4% vs 19,2%, $P<0,01$) в группе длительной ААТ, качество жизни в группах не отличалось. Однако в группе исследования было мало пациентов с органическими заболеваниями сердца (9%), что не отражает реальную клиническую практику [8]. Необходимы дальнейшие клинические исследования для всестороннего изучения данного вопроса.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования относятся добровольное участие специалистов в исследовании, не стандартизированные протоколы ААТ и промежуточные наблюдения пациентов. Основные ограничения общего протокола Регистра были опубликованы ранее [9, 15].

Заключение

В соответствии с результатами нашего исследования, частота применения ААТ после КА ФП значительно снижается, однако остается группа пациентов без документированных рецидивов аритмии с продолженной ААТ. Не найдено клинических признаков, ассоциированных с продолженной ААТ после КА ФП. Необходимо лучшее информирование клиницистов о подходах к ААТ после КА ФП.

Благодарности. Авторы выражают благодарность исполнительному комитету Регистра и комитету

европейских наблюдательных программ, а также Elin Folkesson Lefrancq, Viviane Missiamenou, Cecile Laroche и профессору Aldo P. Maggioni.

Полный список соисполнителей регистра приведен в Приложении 1.

Отношения и деятельность. Комитет Европейских Наблюдательных Программ поддерживали следующие компании: Abbott Vascular Int. (2011-2014), Amgen Cardiovascular (2009-2018), AstraZeneca (2014-2017), Bayer AG (2009-2018), Boehringer Ingelheim (2009-2019), Boston Scientific (2009-2012), The Bristol Myers Squibb and Pfizer Alliance (2011-2019), Daiichi Sankyo Europe GmbH (2011-2020), The Alliance Daiichi Sankyo Europe GmbH and Eli Lilly and Company (2014-2017), Edwards (2016-2019), Gedeon Richter Plc. (2014-2016), Menarini Int. Op. (2009-2012), MSD-Merck & Co. (2011-2014), Novartis Pharma AG (2014-2017), ResMed (2014-2016), Sanofi (2009-2011), SERVIER (2009-2018).

Литература/References

- Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, et al. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal*. 2014;35(8):501-7. doi:10.1093/eurheartj/ehu457.
- Hakalahti A, Biancarì F, Nielsen JC, Pekka Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2015;17(3):370-8. doi:10.1093/eurpace/euu376.
- Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *JAMA*. 2014;311(7):692-700. doi:10.1001/jama.2014.467.
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018;199:192-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.015.
- Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Prior antiarrhythmic drug use and the outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2012;14(5):646-52. doi:10.1093/eurpace/eur370.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable cardiac rhythm management devices. Ed. A. Sh. Revishvili. VNOA, Moscow. 2017. 700 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Под ред. А. Ш. Ревিশвили. ВНОА, Москва. 2017. 700 с. ISBN 978-5-9500922-0-6.
- Duytschaever M, Demolder A, Philips T, et al. Pulmonary vein isolation With vs without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1429-37. doi:10.1093/eurheartj/ehx666.
- Mikhaylov EN, Gasymova NZ, Bayramova SA, et al. Clinical characteristics of patients and results of catheter ablation in atrial fibrillation in Russia: subanalysis of the European registry 2012-2016. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):7-15. (In Russ.) Михайлов Е. Н., Гасымова Н. З., Байрамова С. А., и др. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной абляции фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012-2016 гг. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):7-15. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-7-15.
- Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace*. 2007 Jun;9(6):335-79. doi:10.1093/eurpace/eum120.
- Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *EP Europace*. 2010;12(10):1360-420. doi:10.1093/eurpace/euq350.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e445-e494. doi:10.1016/j.hrthm.2017.07.009. Epub 2017 Sep 15.
- Roux JF, Zado E, Callans DJ, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation*. 2009;120(12):1036-40. doi:10.1161/CIRC.110.955393.
- Kaitani K, Inoue K, Kobori A, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *European Heart Journal*. 2016;37(7):610-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv501.
- Arbore E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 2017;38:1303-6. doi:10.1093/eurheartj/ehw564.

Приложение 1. Исполнительный комитет и исследователи Регистра

Исполнительный комитет. Nikolaos Dagres, Josep Brugada, Elena Arbore, Luigi Tavazzi, Carina Blomström Lundqvist, Evgeny Pokushalov, Josef Kautzner, Aldo P. Maggioni.

Национальные координаторы. Clemens Steinwender, Alexandr Chasnoits, Georges Mairesse, Toshio Balabanski, Josef Kautzner, Sam Riahi, Mostafa Nawar, Mervat Abul El Maaty, Pekka Raatikainen, Frederic Anselme, Thorsten Lewalter, Turgut Brodherr, Michalis Efremidis, Laszlo Geller, Ben Glover, Roy Beinart, Michael Glikson,

Fiorenzo Gaita, Roin Rekvava, Oskars Kalejs, Serge Trines, Zbigniew Kalarus, Mario Martins Oliveira, Pedro Adragao, Radu Ciudin, Evgeny Mikhaylov, Matjaz Sinkovec, Julian Perez Villacastin, Carina Blomström-Lundqvist, Oleg Sychov, Paul Roberts.

Исследователи. АВСТРИЯ Graz D Daniel Scherr; Martin Manninger; Bernadette Mastnak; Innsbruck Otmar Pachinger; Florian Hintringer; Markus Stühlinger; Linz Clemens Steinwender; БЕЛАРУСЬ Minsk Alexandr Chasnoits; БЕЛЬГИЯ Yvoir Olivier Xhaet; БОЛГАРИЯ Sofia Tchavdar Shalganov; Milko Stoyanov; Mihail Protich; Sofia Vassil Traykov; Daniel Marchov; Genadi

Kaninski; **ВЕЛИКОБРИТАНИЯ** Southampton John Morgan; Paul Roberts; Elizabeth F. Greenwood; Lisa L. Fletcher; **ВЕНГРИЯ** Budapest Laszlo Geller, Nándor Szegedi; Gábor Széplaki; Tamás Tahin; Debrecen Zoltan Csanadi; Gabor Sandorfi; Alexandra Kiss; Edina Nagy-Balo; Szeged Laszlo Saghy; **ГЕРМАНИЯ** Frankfurt Boris Schmidt; K. R. Julian Chun; Laura Perrotta; Stefano Bordignon; Hamburg Roland Tilz; Hamburg Stephan Willems; Leipzig Gerhard Hindricks; München Turgut Brodherr; Ilia S. Koutsouraki; Thorsten Lewalter; **ГРЕЦИЯ** Athens Demosthenes Katritsis; Athens Konstantinos Letsas; Kostas Vlachos; Louiza Lioni; Thessaloniki Vassilios P. Vassilikos; **ДАНИЯ** Aalborg Sam Riahi; Bodil Ginnerup Sørensen; **ЕГИПЕТ** Cairo Wagdi Galal; Cairo Amir Abdel Wahab; Cairo S Sherif Mokhtar; **ИЗРАИЛЬ** Ramat Roy Beinart; Michael Glikson; Eyal Nof; **ИРЛАНДИЯ** Dublin Benedict M. Glover; Joseph Galvin; Edward Keelan; **ИСПАНИЯ** Alicante Ignacio Gil Ortega; Juan Gabriel Martinez Martinez; Badajoz Manuel Doblado Calatrava; Barcelona Roger Villuendas Sabate; Barcelona Lluís Mont Girbau; Bilbao Maria Fe Arcocha; Larraitz Gaztañaga; Estibaliz Zamarreño; Granada Miguel Álvarez; Rosa Macías; Las Palmas de Gran Canaria Federico Segura Villalobos; Juan Carlos Rodríguez Pérez; Madrid Nicasio Perez Castellano; Victoria Cañadas; Juan J Gonzalez Ferrer; David Filgueiras; Madrid Jose Manuel Rubio Campal; Pepa Sánchez-Borque; Juan Benezet-Mazuecos; Madrid Jorge Toquero Ramos; Fernandez Lozano; Victor Castro Urda; Malaga Alberto Barrera Cordero; Carmen Medina Palomo; Amalio Ruiz-Salas; Javier Alzueta; Madrid Rafael Peinado; David Filgueiras-Rama; Alfonso Gómez Gallanti; Daniel Garófalo; Pamplona Naiara Calvo; Santander Juan Jose Olalla Antolin; Sevilla Alonso Pedrote; Eduardo Arana-Rueda; Lorena García-Riesco; **ИТАЛИЯ** Acquaviva delle Fonti Massimo Grimaldi; Federico Quadrini; Antonio Di Monaco; Federica Troisi; Castellanza Massimo Tritto; Elvira Renzullo; Antonio Sanzo; Domenico Zagari; Cotignola Carlo Pappone; Crema Pietro Maria Giovanni Agricola; Milano Paolo Della Bella; Napoli Giuseppe Stabile; Assunta Iuliano; Pisa Maria Grazia Bongiorno; Roma Leonardo Calo; Ermenegildo de Ruvo; Luigi Sciarra; Torino Matteo Anselmino; Fiorenzo Gaita; Federico Ferraris; Varese Roberto De Ponti; Raffaella Marazzi; Lorenzo A. Doni; **КАЗАХСТАН** Almaty Roin

Rekvava; Anna Kim; **ЛАТВИЯ** Riga Oskars Kalejs; **НИДЕРЛАНДЫ** Breda Sander Molhoek; Groningen Isabelle Van Gelder; Michiel Rienstra; Leiden Serge Trines; Marieke G. Compier; Maastricht Laurent Pison; Harry J. Crijns; Kevin Verhooy; Justin Luermans; Rotterdam Luc Jordaens; Natasja de Groot; Tamas Szili-Torok; Rohit Bhagwandien; Zwolle Arif Elvan; Thomas Buist; Pim Gal; **ПОЛЬША** Lodz Andrzej Lubinski; Gdansk Tomasz Krolak; Katowice Seweryn Nowak; Katarzyna Mizia-Stec; Anna Maria Wnuk-Wojnar; Krakow Jacek Lelakowski; Szczecin Jaroslaw Kazmierczak; Warszawa Piotr Kulakowski; Jakub Baran; Warszawa Grzegorz Opolski; Marek Kiliszek; Piotr Lodziński; Sonia Borodzicz; Paweł Balsam; Poznan Krzysztof Blaszyk; Warszawa Mariusz Pytkowski; Rafal Kuteszko; Jan Ciszewski; Wroclaw Artur Fuglewicz; Zabrze Zbigniew Kalarus; Aleksandra Woźniak; Karolina Adamczyk; **ПОРТУГАЛИЯ** Carnaxide Lisboa Pedro Adragao; Lisboa Pedro Cunha; **РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ** Kemerovo Sergey Mamchur; Khanty-Mansiysk Nikita Scharikov; Krasnoyarsk Dmitry Zamanov; Krasnoyarsk Evgeny Kropotkin; Novosibirsk Evgeny Pokushalov; Alexander Romanov; Sevda Bayramova; Saint-Petersburg Evgeny N. Mikhaylov; Dmitry S. Lebedev; Anna V. Patsouk; Saint-Petersburg Sergey Yashin; Saint-Petersburg Dmitry Kryzhanovskiy; Saransk Vyacheslav Bazayev; Surgut Denis Morgunov; Ilya Silin; Tomsk Sergey Popov; Tyumen Vadim Kuznetsov; **РУМЫНИЯ** Iasi Mihaela Grecu; Grigore Tinica; Cluj-Napoca Lucian Muresan; Radu Rosu; **СЛОВЕНИЯ** Ljubljana Matjaz Sinkovec; Andrej Pernat; **УКРАИНА** Donetsk Tetiana Kravchenko; Kiev Alexander Doronin; Maryna Meshkova; Odessa Iurii Karpenko; Alex Goryatchiy; Anna Abramova; **ФИНЛЯНДИЯ** Turku Juha Lund; Tampere Pekka Raatikainen; **ФРАНЦИЯ** Grenoble Pascal Defaye; Peggy Jacon; Sandrine Venier; Florian Dugenet; Saint Denis Olivier Piot; Xavier Copie; Olivier Paziaud; Antoine Lepillier; Saint Etienne Antoine Da Costa; Cécile Romeyer-Bouchard; Toulouse Serge Boveda; Jean-Paul Albenque; Nicolas Combes; Stéphane Combes Marseille Ange Ferracci; André Pisapia; **ЧЕХИЯ** Prague Robert Cihak; Hradec Kralove Ludek Haman; **ШВЕЦИЯ** Linköping Anders Jönsson; Lund Pyotr Platonov; Fredrik Holmqvist; Ole Kongstad; Shiwen Yuan; Umeå Niklas Höglund; Uppsala Helena Malmberg; David Mörtzell.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3904

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца

Вечорко В. И.^{1,2}, Гордеев И. Г.², Губарева Е. В.¹, Рындяева Е. В.¹, Аверков О. В.^{1,2}

Наличие трансплантированного сердца в сочетании с иммуносупрессивной терапией и присоединением острой респираторной вирусной инфекции обуславливает сложность ведения пациента. В случае с Covid-19 ситуация осложняется неизвестностью патогенетических путей развития инфекции, в том числе её влияния на кровь и систему свёртывания крови, на ткань лёгких. Представлен случай пациента 60 лет, у которого инфицирование новым коронавирусом произошло в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации сердца.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, 2019-nCoV, иммуносупрессия, коронавирус, атипичная пневмония, гиперкоагуляция, тромбоз предсердия, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

¹Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва; ²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Вечорко В. И. — к.м.н., главный врач, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3568-5065, Гордеев И. Г.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3233-4369, Губарева Е. В. — врач-стажёр-терапевт, ORCID: 0000-0002-0749-7051, Рындяева Е. В. — зав. отделением,

ORCID: 0000-0001-8099-4110, Аверков О. В. — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3010-755X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio-15@yandex.ru

SARS-CoV-2 — коронавирус новой острой инфекции с респираторным дистресс-синдромом, Covid-19 — новая коронавирусная инфекция 2019 года, КТ — компьютерная томография, МНО — международное нормализованное отношение, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрапульсация, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, ФВ — фракция выброса, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, Vmax — максимальная скорость потока, PGr — градиент давления на клапане.

Рукопись получена 12.05.2020

Рецензия получена 14.05.2020

Принята к публикации 18.05.2020



Для цитирования: Вечорко В. И., Аверков О. В., Гордеев И. Г., Губарева Е. В., Рындяева Е. В. Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3904. doi:10.15829/1560-4071-2020-3904

COVID-19 infection after recent heart transplantation: a case report

Vechorko V. I.^{1,2}, Gordeev I. G.², Gubareva E. V.¹, Ryndyaeva E. V.¹, Averkov O. V.^{1,2}

History of heart transplantation in combination with immunosuppressive therapy and acute viral respiratory infection overlay makes the patient difficult to manage. In case of COVID-19, the setting is complicated by unknown pathogenesis, including its effect on blood, coagulation system, and lung tissue. Current case report discusses the 60-year-old patient with a COVID-19 infection occurred in the immediate postoperative period after heart transplantation.

Key words: SARS-CoV-2, 2019-nCoV, immunosuppression, coronavirus, atypical pneumonia, hypercoagulation, atrial thrombosis, heart failure.

Relationships and Activities: not.

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Vechorko V. I. ORCID: 0000-0003-3568-5065, Gordeev I. G.* ORCID: 0000-0002-3233-4369, Gubareva E. V. ORCID: 0000-0002-0749-7051, Ryndyaeva E. V. ORCID: 0000-0001-8099-4110, Averkov O. V. ORCID: 0000-0002-3010-755X.

Received: 12.05.2020 **Revision Received:** 14.05.2020 **Accepted:** 18.05.2020

For citation: Vechorko V. I., Gordeev I. G., Gubareva E. V., Ryndyaeva E. V., Averkov O. V. COVID-19 infection after recent heart transplantation: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3904. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3904

Внезапно изменившаяся эпидемическая обстановка в связи с распространением новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (Covid-19) потребовала пересмотра всех привычных норм, включая нормы и протоколы ведения больных с различной патологией. Будучи респираторной вирусной инфекцией с пока не изученным патогенезом, Covid-19 особенно опасна для пациентов с сопутствующей

патологией, со сниженным или подавленным иммунитетом. К таким пациентам, безусловно, относятся люди с трансплантированными органами. В наблюдении авторами из Нью-Йорка (США) за 90 такими пациентами умерли 18% (или 24% из числа госпитализированных, 52% из помещённых в блок интенсивной терапии). Авторы, Pereira, et al. (2020), пришли к заключению, что подобная когорта пациентов

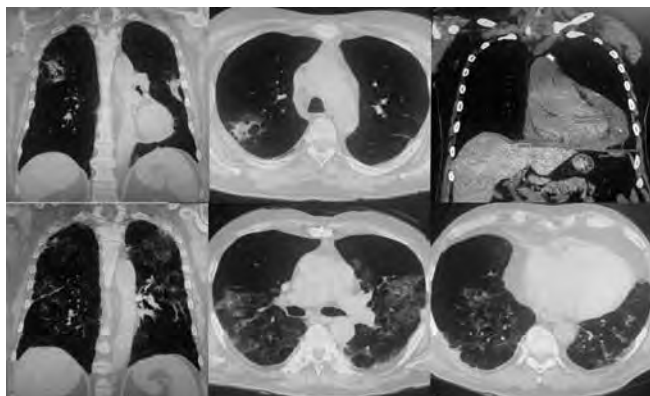


Рис. 1. Компьютерная томография лёгких и сердца.



Рис. 2. Электрокардиограмма.

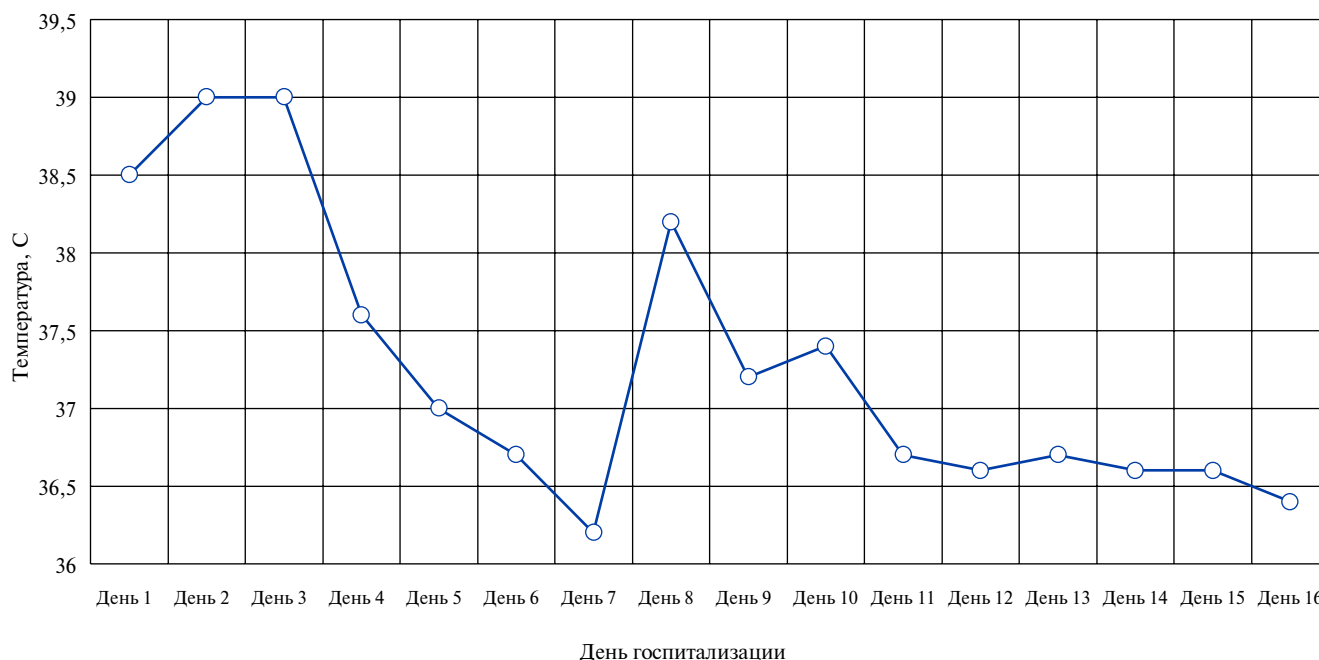


Рис. 3. Температурная кривая.

переносит Covid-19 более тяжело, хотя следует помнить об отсутствии полной эпидемиологической картины ввиду несто процентного охвата идентификацией вируса [1]. Безусловно, пациенты с трансплантированным сердцем находятся в группе особого риска [2].

В России ввиду противоэпидемических мероприятий лечение пациентов с подозреваемым или установленным Covid-19 проводится в специально перепрофилированных для данной патологии стационарах. Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы — многопрофильный стационар, до пандемии имевший одним из приоритетных направлений кардиологическую патологию, полностью пере-

профилирован для борьбы с инфекцией. Предлагаем описание клинического случая больного после недавней (менее месяца) трансплантации сердца, госпитализированного с Covid-19.

Клинический случай

Больной 60 лет поступил с жалобами на повышение температуры тела до 38,5° С, чувство нехватки воздуха, слабость, ощущение покалывания под лопатками. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи из дома спустя 4 дня после выписки из другого стационара, где ему в связи с ишемической кардиомиопатией была произведена ортотопическая трансплантация сердца.

Таблица 1

Показатели эхокардиографии после перикардиоцентеза

Показатель	Значение	Норма
Фиброзное кольцо аортального клапана, мм	25	до 40
Открытие аортального клапана, мм	21	15-26
Левое предсердие (размер), мм	36x56	30-40
КДО левого желудочка, мл	64	67-155
КСО левого желудочка, мл	27	22-58
ФВ левого желудочка (Simpson biplane), %	57	52-74
Диастолическая толщина МЖП, мм	13	6-11
Диастолическая толщина ЗСЛЖ, мм	11	6-11
Эффективный ударный объем, мл	36	-
Правый желудочек, мл	27	<33
Правое предсердие (размер), мм	28x34	28-40
Легочная артерия, диаметр, мм	18	-
Аортальный клапан: створки не утолщены. Vmax 1,2 м/с, PGr 6,6 мм рт.ст. Аортальная недостаточность — не обнаружена. Корень аорты — 3,7 см.		
Митральный клапан: створки не утолщены. Митральная недостаточность — 1 ст. Vmax 0,9 м/с, PGr 3,9 мм рт.ст.		
Трикуспидальный клапан: створки не утолщены. Трикуспидальная недостаточность — 1 ст., Vmax 0,6–0,9 м/с		
Клапан легочной артерии: недостаточность клапана — 1 ст. Vmax 0,9 м/с, PGr 3,3 мм рт.ст.		
Нижняя полая вена не расширена, коллабирует на вдохе >50%.		
Аномально расположенные хорды левого желудочка. В полости левого предсердия в проекции ушка полипозиционно визуализируется подвижное эхопозитивное образование размерами 27x11 мм, вероятно, тромб.		

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, Vmax — максимальная скорость потока, PGr — градиент давления на клапане.

Указанные жалобы появились на следующий день после выписки. В анамнезе у больного инфаркт миокарда (9 лет назад), артериальная гипертензия. Эпиданамнез отягощён: в учреждении трансплантологии был выявлен сотрудник с положительным тестом на SARS-CoV-2. В Москву пациент приехал из другого региона (для оперативного вмешательства).

Принимает лекарственные препараты: метилпреднизолон 4 мг/сут., такролимус 3 мг/сут., микофенолат мофетил 2 г/сут., сульфаметоксазол/триметоприм 480 мг/сут., амлодипин 2,5–5 мг/сут.

При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное. Масса тела нормальная. Частота дыхания 22 в мин, дыхание самостоятельное, SpO₂ 90% при дыхании атмосферным воздухом. Артериальное давление 121/80 мм рт.ст., ЧСС 115 в мин, ритм правильный, дефицита пульса нет.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (рис. 1), полисегментарно в легких с двух сторон, преимущественно в субплевральных отделах, определяются участки уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла” и участки консолидации, объемом справа до 15%, слева до 10%. Просвет трахеи, главных и сегментарных бронхов сохранён. Просветы бронхов не сужены, стенки уплотнены. Диафрагма расположена обычно, с четкими контурами. Средостение занимает срединное положение, не расширено, дополнительных объемных образований не выявлено. Сердце расширено. В плевральных полостях жидкость не определяется. В полости пери-

карда жидкость толщиной слоя до 32 мм. Медиастинальные лимфоузлы не увеличены, до 9 мм. Заключение: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, высокая вероятность Covid-19, средней степени тяжести (КТ 1). Гидроперикард.

По данным первой эхокардиографии, при поступлении, камеры сердца имеют нормальные размеры и сократимость. Утолщены стенки левого желудочка. Небольшая митральная и трикуспидальная регургитация. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 ст. Объем выпота большой, разобщение листков перикарда до 3,2 см. Коллабирование правого предсердия и правого желудочка в диастолу. На висцеральном листке перикарда наложения.

Спустя три дня, на повторной эхокардиограмме (табл. 1) (аппарат Samsung Medison HS60-RUS): дилатация левого предсердия. Левый желудочек имеет D-образную форму. Утолщены стенки левого желудочка. Митральная и трикуспидальная регургитация 1 ст. Нарушений показателей локальной и глобальной систолической функции левого желудочка не выявлено. Перикард без патологии. В полости левого предсердия в проекции ушка полипозиционно визуализируется подвижное эхопозитивное образование размерами 17x15 мм, вероятно, тромб. В дальнейшем изменение размера образования в левом предсердии до 27x11 мм в течение недели. От чреспищеводной эхокардиографии решено воздержаться. Электрокардиограмма представлена на рисунке 2.

В лабораторных данных обращал на себя внимание уровень гемоглобина 77 г/л (гипохромная анемия, анизоцитоз), изменившийся в динамике до 100 г/л после гемотрансфузии; лимфопения абсолютная ($0,7 \times 10^9$ /л с последующим снижением до $0,3 \times 10^9$ /л) и относительная, повышение концентрации С-реактивного белка до 70 мг/л и снижение в динамике до 22 мг/л, повышение уровня Д-димера до 800 нг/мл (референсные значения <296), повышение уровня прокальцитонина до 0,5 нг/мл с последующим снижением до 0,1 нг/мл (референсные значения <0,1).

Первично диагноз Covid-19 поставлен по клиническим, инструментальным и эпидкритериям, в дальнейшем подтверждён повторным проведением полимеразной цепной реакции (ПЦР) с интервалом 2 дня.

Проводилось лечение: азитромицин в/в, ампициллин/сульбактам в/в, интерферон-альфа интраназально; по поводу трансплантации — продолжение терапии такролимусом, микофенолата мофетилем, метилпреднизолоном. Были назначены антикоагулянты: вначале эноксапарин (0,4 мл 1 раз/сут.), после выявления тромбоза ушка левого предсердия ривароксабан (20 мг/сут.) с последующей заменой на варфарин, подбираемый по значению международного нормализованного отношения.

Проведена процедура перикардиоцентеза, суммарно эвакуировано 960 мл серозно-геморрагического отделяемого (геморрагический выпот с лимфоидной реакцией, единичные клетки мезотелия с реактивными изменениями). Дренаж удалён, нового накопления жидкости в динамике по данным эхокардиографии не обнаружено.

На фоне лечения состояние стабильное, лихорадка уменьшалась с эпизодом возврата фебрильной температуры (рис. 3). Одышка отсутствует, SpO₂ 95% на фоне инсуффляции кислорода 6 л/мин через назальные канюли. Гемодинамика стабильная.

Для продолжения лечения пациент переведён в специализированное учреждение, занимающееся больными после трансплантации сердца, для продолжения лечения. При выписке положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения С-реактивного белка, уровня прокальцитонина. Проводится антикоагулянтная терапия варфарином под контролем МНО.

Диагноз при переводе:

Основной: I25.5 Ишемическая кардиомиопатия. Постинфарктный кардиосклероз. Имплантация системы ВАБК. Удаление ВАБК. Ортотопическая трансплантация сердца. НК 2А ФК II (NYHA).

Конкурирующий диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован. Мазки на SARS-CoV-2 — дважды положительно.

Сопутствующие заболевания: I11.9 Артериальная гипертензия 3 стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Осложнения основного заболевания: J12.8 Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии. ДН II ст. I31.3 Экссудативный перикардит. Перикардиоцентез, дренирование перикардальной полости. Удаление дренажа. I51.3 Тромбоз ушка левого предсердия.

Обсуждение

У данного пациента имеется сочетание нескольких патологических процессов: иммуносупрессия, инфекционная патология на её фоне, состояние после недавнего большого хирургического вмешательства, кардиологическая патология. Дополнительным осложняющим фактором оказалось развитие тромбоза левого предсердия, что несёт риск кардиоэмболических событий. Собственно, связь инфекционного воспалительного процесса с повышением коагуляционных свойств крови давно известна, хотя неизученность патогенеза Covid-19 накладывает свои особенности. Наличие трансплантированного сердца само по себе вносит специфику в ведение такого пациента.

Китайские авторы, Li F, et al. (2020), сообщают о первом опыте работы с подобными пациентами в январе-феврале 2020г. Первый случай, 51-летний мужчина с анамнезом трансплантации сердца в 2003г, исходно SpO₂ 99% на атмосферном воздухе, без одышки, температура 38,5° С, характерные изменения на КТ лёгких по типу “матового стекла”, затем по данным ПЦР. В дальнейшем ухудшение состояния прогрессировало, пациент выписан спустя месяц госпитализации клинически здоровым, однако с сохраняющимися остаточными изменениями на КТ лёгких. Второй пациент, мужчина 43 лет, находился на карантине ввиду положительного теста 2019-nCoV, затем госпитализирован, однако выписан спустя 2 нед. ввиду двукратно негативного ПЦР-теста. Данные авторы указывают, что развитие заболевания и клинические характеристики у лиц с трансплантированным сердцем мало отличаются от общераспространённых [3].

Об опыте ведения двух больных Covid-19 на фоне трансплантированного сердца сообщают исследователи из США Holzhauser, et al. (2020). Один случай — 59-летняя афроамериканка, перенёвшая трансплантацию в 2012г по поводу неишемической кардиомиопатии, страдающая также сахарным диабетом, артериальной гипертензией и хронической болезнью почек. Состояние больной было тяжёлым, при поступлении pH артериальной крови 7,3, pCO₂ 32 мм рт.ст., pO₂ 64 мм рт.ст. на 0,8 FiO₂. Состояние оставалось тяжёлым, на седьмой день госпитализации было решено отказаться от перевода на экстракорпоральную мембранную оксигенацию ввиду сопутствующей патологии, возраста, неблагоприятного прогноза. На десятый день семье было сообщено о бесперспек-

тивности ведения больной и лечение прекращено. Второй случай — 75-летнего мужчины, перенёвшего трансплантацию сердца в 2000 г ввиду ишемической кардиомиопатии. Поступал в состоянии средней тяжести, в течение 4 дней до госпитализации была картина кашля, лихорадки до 38,6° С, диареи, слабости и потери аппетита. При поступлении SpO_2 99% на атмосферном воздухе. Течение заболевания имело ухудшение на пятые сутки, когда потребовались инсуффляция кислорода, введение тоцилизумаба однократно, лечение метилпреднизолоном. Состояние улучшилось и на восьмой день он был выписан. Авторы отмечают, что у пациентов с трансплантированным сердцем следует разделять иммунный ответ на вирус и взаимодействие трансплантата и хозяина, на фоне которого развивается инфекция. Это требует более аккуратного ведения, чтобы преодолеть ответ на вирусную нагрузку и не вызвать последующий цитокиновый шторм [4].

Китайские авторы, Ren, et al. (2020), обобщают данные о пациентах с трансплантированным сердцем в рамках вспышки коронавирусной инфекции 2019 г. В работу были включены данные 87 обнаруженных пациентов, из которых 57 имели неблагоприятный эпиданамнез. Все прибегали к необходимым профилактическим и карантинным мерам. У 4 были признаки острой респираторной инфекции, из которых у 3 данные ПЦР были отрицательные (4-й — неизвестно). При ретроспективной оценке клинико-лабораторных данных у 21% имелась лимфопения, а также у 5 человек был эпизод печёночной и у 6 — почечной недостаточности. Авторы заключают, что на фоне вспышки инфекции пациенты с пересаженным сердцем, будучи в группе высокого риска, принимают адекватные меры предосторожности и в целом не демонстрируют повышенной угрозы [5].

В приведённом нами примере у пациента имеется повышенный тромботический и тромбоэмболический риск. Для патогенеза инфекции SARS-CoV-2 показаны особенности влияния на свёртывание крови [6], однако их ещё предстоит изучить. Как указывают Panigada M, et al. (2020), тяжёлое состояние воспалительного ответа запускает изменения свёртывания крови, которые пытаются объяснить синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. Однако авторами показаны отсутствие роста числа тромбоцитов, рост, а не снижение уровня фибриногена, и повышение уровня Д-димера, факторов VIII и фон Виллебранда, что не укладывается в картину, характерную для данного состояния, но может отчасти объяснить риск тромбоэмболий [7]. Система свёртывания крови подвержена влиянию других регуляторных систем, включая симпатическую нервную систему, и при наличии кардиальной патологии, сердечной недостаточности это влияние усиливается [8]. В целом, следует отметить, что пациенты после трансплантации органов, в частности, сердца, имеют особенности функции иммунной системы и связанных с ней механизмов воспаления, а значит, и гемостаза. Не исключается и возможное прямое влияние нового коронавируса на систему свёртывания крови. Считается, что широкое применение антикоагулянтов эффективно у госпитализированных больных Covid-19, однако следует учитывать, что неселективными антикоагулянтами, способными влиять сразу на множество звеньев плазменного гемостаза, являются только антагонисты витамина К. Они требуют контроля дозы и учёта множества лекарственных взаимодействий [9, 10]. Риск тромботических осложнений отнюдь не единственный в ситуации трансплантированного органа и Covid-19, но один из важнейших.

Заключение

Распространение новой инфекции требует пересмотра всех существующих представлений и привычных подходов. Возможно, новая ситуация повлечёт за собой пересмотр модели факторов риска, заставит иначе взглянуть на биосоциальные взаимосвязи развития патологии [11]. С накоплением понимания механизмов патофизиологии инфекции Covid-19 станут понятны особенности ведения больных с иной основной патологией. Важно помнить и о том, что человечество не застраховано от возникновения новых пандемий. Параллельно с изучением новой коронавирусной инфекции как таковой необходимо вырабатывать общие представления о работе в условиях неизвестности.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

1. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter. *Am J Transplant*. 2020. doi:10.1111/ajt.15941.
2. DeFilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation*. 2020. doi:10.1161/circulationaha.120.047096.
3. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39 (5):496-7. doi:10.1016/j.healun.2020.03.006.
4. Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, et al. Early Experience of COVID-19 in Two Heart Transplant Recipients: Case Reports and Review of Treatment Options. *Am J Transplant*. 2020. doi:10.1111/ajt.15982.
5. Ren ZL, Hu R, Wang ZW, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39 (5):412-7. doi:10.1016/j.healun.2020.03.008.
6. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362. doi:10.1016/j.jcv.2020.104362.
7. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/jth.14850.
8. Buy MZ, Lebedeva AY, Gordeev IG, et al. Heart rate variability and hemostatic parameters in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2013;(5):6-11. (In Russ.) Буй МЗ, Лебедева АЮ, Гордеев ИГ и др. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(5):6-11. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-6-11.
9. Canonico ME, Siciliano R, Scudiero F, et al. The tug-of-war between coagulopathy and anticoagulant agents in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa048.
10. Bokarev I, Lusov V, Kirienko A, et al. Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism. *Russ J Cardiol*. 2011;(4):5-12. (In Russ.) Венозные тромбозы и тромбозмболия легочных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(4):5-12.
11. Taratukhin EO. Risk factros hierarchy. *Russ J Cardiol*. 2017;22(9):28-33. (In Russ.) Таратухин ЕО. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):28-33. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-28-33.

Дифференциальная диагностика и морфо-функциональная характеристика миксомы предсердия

Сухорукова О. А.¹, Парно А. А.², Майер В. В.³, Али-Риза А. Э.³ Семичев Е. В.¹

Миксома правого предсердия является одной из редко встречающихся патологий в кардиологической практике. Данная нозология сопровождается неоднозначной клинической картиной, а в большинстве случаев и вовсе протекает бессимптомно и является случайной диагностической находкой. Статья посвящена клиническому наблюдению первичного новообразования сердца и трудностям его дифференциальной диагностики.

Пациентка Т., 58 лет, была госпитализирована в центр пульмонологии с жалобами на кашель с отделением вязкой мокроты, слабость, утомляемость, снижение аппетита, одышку при минимальных физических нагрузках, потерю массы тела и потливость в ночные часы с предварительным диагнозом обострение хронического бронхита. При дообследовании было выявлено объемное образование в полости правого предсердия и КТ-картина двусторонней тромбоэмболии легочной артерии. В условиях кардиохирургического отделения было проведено оперативное удаление миксомы правого предсердия. Диагноз миксома правого предсердия, установлен методом эхокардиографии, подтвержден макроскопически во время операции, и гистологической верификацией новообразования.

Ключевые слова: миксома, правое предсердие, дифференциальная диагностика, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ²Красноярское краевое патологоанатомическое бюро, Красно-

ярск; ³ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Сухорукова О.А. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2362-3772, Парно А.А. — врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0003-1462-2698, Майер В.В.* — студентка, ORCID: 0000-0002-3776-6590, Али-Риза А.Э. — д.м.н., профессор кафедры судебной медицины и патологической анатомии им. профессора П.Г. Подзолкова с курсом ПО, ORCID: нет, Семичев Е.В. — д.м.н., руководитель научного отдела, врач-эндоскопист, ORCID: 0000-0003-2386-5798.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maier_2034@mail.ru

ЛЖ — левый желудочек, МС — миксома сердца, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 14.03.2020

Рецензия получена 17.04.2020

Принята к публикации 25.04.2020



Для цитирования: Сухорукова О.А., Парно А.А., Майер В.В., Али-Риза А.Э., Семичев Е.В. Дифференциальная диагностика и морфо-функциональная характеристика миксомы предсердия. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3794. doi:10.15829/1560-4071-2020-3794

Differential diagnosis and morphological and functional characteristics of atrial myxoma

Sukhorukova O. A.¹, Parno A. A.², Mayer V. V.³, Ali-Riza A. E.³ Semichev E. V.¹

Right atrial myxoma is one of the rare diseases in cardiology practice. It is accompanied by an unclear clinical picture, and in most cases is asymptomatic and is an incidental finding. The article is devoted to the clinical observation of primary cardiac tumor and the difficulties of its differential diagnosis.

Patient T., 58 years old, was hospitalized in a respiratory medicine center with complaints of cough with viscous sputum, weakness, fatigue, loss of appetite, shortness of breath on exertion, weight loss and sweating at night. The preliminary diagnosis was an exacerbation of chronic bronchitis. Then a space-occupying mass in the right atrium was revealed. Computed tomography imaging identified a bilateral pulmonary embolism. In the cardiac surgery department, surgical removal of the right atrial myxoma was performed.

The diagnosis of right atrial myxoma was established by echocardiography, confirmed macroscopically during surgery, and then by histological verification.

Key words: myxoma, right atrium, differential diagnosis, echocardiography.

Relationships and Activities: not.

¹Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ²Krasnoyarsk Regional Pathoanatomical Bureau, Krasnoyarsk; ³V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Sukhorukova O. A. ORCID: 0000-0003-2362-3772, Parno A. A. ORCID: 0000-0003-1462-2698, Mayer V. V.* ORCID: 0000-0002-3776-6590, Ali-Riza A. E. ORCID: no, Semichev E. V. ORCID: 0000-0003-2386-5798.

Received: 14.03.2020 **Revision Received:** 17.04.2020 **Accepted:** 25.04.2020

For citation: Sukhorukova O. A., Parno A. A., Mayer V. V., Ali-Riza A. E., Semichev E. V. Differential diagnosis and morphological and functional characteristics of atrial myxoma. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3794. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3794

Миксома сердца (МС) — первичная внутриполостная доброкачественная опухоль, не имеющая способности к озлокачествлению и, следовательно, к метастазированию, однако её клиническое течение

может быть “злокачественным”, что обусловлено расположением новообразования, его структурой и размером, а также высоким риском развития таких осложнений, как эмболия, недостаточность крово-

обращения и внезапная сердечная смерть [1]. Первичные опухоли сердца встречаются достаточно редко и по статистике составляют от 0,017 до 0,02% в структуре всей кардиологической патологии [2]. Согласно литературным данным, доброкачественные опухоли сердца встречаются в 72% случаев, а частота встречаемости опухолей сердца при аутопсиях варьирует в диапазоне 0,0001–0,3%, при этом >50% доброкачественных опухолей сердца приходится на миксомы [3]. Метастазирование в сердце встречается значительно чаще, чем первичные опухоли сердца, причем обычным источником является рак легких [4].

Наиболее часто МС встречаются в левом предсердии (75–80%); на втором месте по частоте встречаемости находится правое предсердие (10–18%); в редких случаях миксомы располагаются в желудочках (<3%), при этом в 2,5% случаев МС имели локализацию в области левого желудочка (ЛЖ) [5]. Большинство миксом располагаются в области межпредсердной перегородки (наиболее частое место прикрепления — граница овального окна в левом предсердии), клапанная локализация встречается очень редко, тем не менее, описаны случаи локализации миксом в области всех четырех сердечных клапанов [6]. Следует упомянуть о возможной первичной локализации миксом в области легочного ствола, аорты, а также полых вен [7]. 90% МС имеют солитарный характер, множественные миксомы в 50% случаев встречаются при наличии наследственного фактора [3]. Чаще миксомы встречаются у женщин. Около 10% сердечных миксом имеют наследственный характер, передаваясь по аутосомно-доминантному типу [8].

Этиология данного новообразования остается неясной и по сей день. Имеется мнение, что МС развиваются из мультипотентных мезенхимальных клеток захваченного участка эмбриональной передней кишки, имеющих способность к эпителиальной и невральная дифференцировке [3].

Гистологически миксома представлена диффузно распределенными клетками звездчатой формы среди стромы, богатой мукополисахаридами. Данный вид опухолей продуцируют эндотелиальный фактор роста, что способствует активации ангиогенеза и неоплазии на ранних стадиях. Примечательно, что чем выше экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия, тем меньше размер опухоли. Кроме того, плотность микрососудов в миксомах с высоким уровнем экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия выше, чем в миксомах с низкой экспрессией фактора роста. Отмечается обратная корреляция между размером опухоли и отношением плотности микрососудов в центральной части к плотности микрососудов в периферийной части миксомы.

В 75% случаев МС имеют ножку в месте прикрепления и подвижны при сердечном цикле. В 65% случаев поверхность опухоли гладкая, а в 35% случаев

она имеет ворсинчатый вид. Она не имеет капсулы, и склонна к фрагментации и отрыву, с развитием таких грозных осложнений, как тканевая эмболия.

МС имеет разнообразные клинические проявления, обусловленные нарушением проводимости, обструкцией и дисфункцией клапанного аппарата, но большая часть миксом протекает бессимптомно [9]. Зачастую миксома является диагностической находкой при обследовании, операции на сердце или при аутопсии.

Среди вариабельной клинической симптоматики на первый план выходит симптоматическая триада: внутрисердечная обструкция (головокружение, одышка, кашель, отек легких и сердечная недостаточность), эмболия (из-за преобладающего левостороннего расположения, >50% эмболических событий затрагивают центральную нервную систему и артерии сетчатки) и конституциональные симптомы (потеря веса, лихорадка, миалгия, артралгия, синдром Рейно) в основном связаны с секрецией интерлейкина-6 опухолевыми клетками миксомы [10–12]. Описаны случаи инфицирования [5], случай внезапной сердечной смерти у пациента с МС [13], а также спонтанный разрыв сердечной стенки, ассоциированный с миксомой предсердия [14]. Со временем МС могут подвергаться петрификации.

Опухоли различаются по размеру, в диапазоне от 1 до 15 см в диаметре, и весят от 15 до 180 грамм [2]. Клиническая картина МС напрямую зависит от размера новообразования, его локализации и степени обтурации атриовентрикулярных отверстий. Тканевые (“миксомные”) эмболы становятся причиной нарушения кровотока в различных внутренних органах, в результате чего возможно развитие таких осложнений, как ишемический инфаркт мозга, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии. Частота эмболизации чаще связана с меньшими размерами (<4,5 см) и более мягкими опухолями [2]. В отдельных случаях клиническая картина МС может являться маской, под которой скрывается острый инфекционный эндокардит.

В настоящее время методом выбора для начальной диагностики МС является эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерометрией в стандартных и чреспищеводном доступах. С помощью ЭхоКГ можно увидеть размер и объем всех камер сердца, толщину стенок и перегородок, провести оценку работы клапанов сердца и их структурные изменения, выявить врожденные и приобретенные пороки сердца, а также объемные образования сердца и средостения, и провести дифференциальную диагностику данных образований.

Более подробную информацию предоставляют магнитно-резонансная томография и компьютерная томография. Опухоли, которые возникают на эпикардиальной поверхности сердца или проникают в нее, требуют коронарной ангиографии для опреде-

ления деформации коронарных артерий и определения коронарного кровоснабжения опухоли [2].

Клинический случай

Приводим собственное клиническое наблюдение больной. В центр пульмонологии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России г. Красноярска поступила больная Т., 58 лет, предъявляя жалобы на кашель с вязкой мокротой зеленого цвета, значительную слабость, выраженную утомляемость, одышку при минимальных физических нагрузках. Также на протяжении последних 4 мес. женщина наблюдала снижение аппетита, потерю массы тела на 6,5 кг и потливость в ночные часы. Ухудшение состояния пациентка отмечала в течение последних 10-12 дней. Госпитализирована с диагнозом: Обострение хронического бронхита. По результатам эхокардиографии было выявлено объемное образование в полости правого предсердия, прикрепленное к средней трети межпредсердной перегородки, размером 7,4x3,7 см с неровными, нечеткими контурами, неоднородной эхогенности, с пролабированием в правый желудочек (рис. 1). В систолу занимает всю полость правого предсердия (рис. 2). Уплотнение стенок аорты, створок митрального клапана, створок аортального клапана, сопровождающееся кальцинозом фиброзного кольца (+). Трикуспидальная регургитация I ст. Регургитация митрального клапана начальной степени (I ст.). Диастолическая дисфункция ЛЖ по I типу. Дилатация правого предсердия. Легочная гипертензия II ст., систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 41 мм рт.ст. Фракция выброса ЛЖ — 65%. Нижняя полая вена 1,9 см, коллабирует при дыхании >50%.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТА) органов грудной полости выявлена КТ-картина двусторонней ТЭЛА. Было принято решение о переводе пациентки в Краевую Клиническую Больницу № 1 г. Красноярска в кардиохирургическое отделение, где ей было проведено оперативное вмешательство: Удаление миксомы правого предсердия с пластикой межпредсердной перегородки и аннулопластикой трикуспидального клапана по DEVEGA в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кристаллоидной кардиopleгии.

Из протокола патогистологического исследования операционного материала: определяются структуры доброкачественной опухоли, представленной миксоидной тканью, включающей переплетение тонких пучков коллагена с множеством звездчатых и пакукообразных клеток, анастомозирующих своими отростками. Структурные элементы располагаются в гомогенной межтканевой субстанции, окрашивающейся базофильными красителями в синий цвет. В ткани опухоли определяется большое число сосудов капиллярного типа, а также эндотелиальных клеток в виде тяжей (рис. 3).

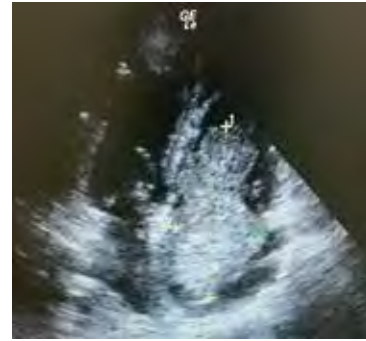


Рис. 1. Больная Т., 58 лет. Диастола. Новообразование правого предсердия, пролабирующее в полость правого желудочка (В-режим).

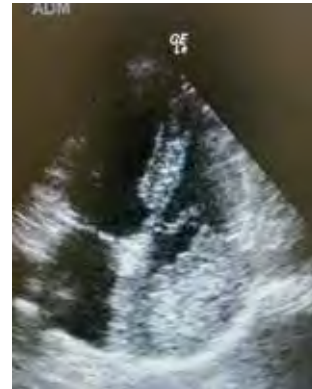


Рис. 2. Больная Т., 58 лет. Систола. Новообразование занимает всю полость правого предсердия (В-режим).

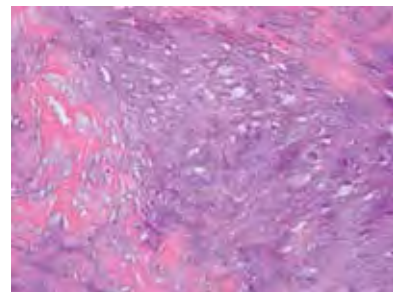


Рис. 3. Результат патогистологического исследования операционного материала — миксома правого предсердия.

Заключение: Миксома правого предсердия.

ЭхоКГ после выписки — данных за новообразование в полости правого предсердия на момент осмотра не выявлено. Митральная регургитация I ст. Трикуспидальная регургитация I-II ст. Легочная гипертензия I ст., СДЛА — 34 мм рт.ст. Диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу. Фракция выброса ЛЖ — 62%. Состояние пациентки удовлетворительное.

ЭхоКГ через год после операции — данных за образование в полости правого предсердия нет. Митральная регургитация I ст. Трикуспидальная регургитация I ст., СДЛА — 28 мм рт.ст. Диастолическая дисфункция ЛЖ по I типу. Фракция выброса ЛЖ — 64%. Пациентка жалоб не предъявляет, чувствует себя удовлетворительно.

Обсуждение

При обнаружении объемного образования в полости правого предсердия была проведена дифференциальная диагностика между миксомой правого предсердия, пристеночным тромбозом правого предсердия и метастатическим поражением. Нормальная сократительная функция ЛЖ (фракция выброса — 65%), отсутствие локальных нарушений кинетики миокарда и значительной дилатации полостей сердца, крепление образования к средней трети межпредсердной перегородки, а также свободный просвет нижней полой вены дали основание расценить данное образование как миксому правого предсердия.

Заключение

МС одна из редко встречаемых патологий сердечно-сосудистой системы со “злокачественным” течением. Из-за низкой заболеваемости, а также раз-

нообразной клинической картины с неспецифическими сердечными, эмболическими и конституциональными симптомами, идентификация миксом представляет собой значимую проблему в клинической практике.

Результатом ведения представленной пациентки стало своевременное оперативное вмешательство, которое привело к полному выздоровлению.

Приведенный клинический случай являет собой пример ценности эхокардиографии у больных пульмонологического профиля для дифференциальной диагностики с кардиологическими заболеваниями, внутрисердечными образованиями сердца, и с целью своевременности оказания специализированной помощи в условиях кардиохирургического стационара для получения благоприятного жизненного прогноза.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

1. Piotr NR, Barbara L, Jacek R, et al. Giant Intrapericardial Myxoma Adjacent to the Left Main Coronary Artery. *Frontiers in oncology*. 2018;8:540. doi:10.3389/fonc.2018.00540.
2. Rizwan A, Arooj T, Muhammad N, et al. A Silent Left Atrial Myxoma: A Rare Benign Cardiac Tumor. *Cureus*. 2018;10(4):e2551. doi:10.7759/cureus.2551.
3. Ishtyak AM, Abdul GA. Atrial myxoma: a review. *International Journal of Medicine and Public Health*. 2016;3(1):23-9. doi:10.18203/2394-6040.ijcmph20151479.
4. Amitabh CP, John JC, Jess LT. Right atrial myxoma presenting as a pulmonary embolism in a 32-year old female. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2019;8:1-4. doi:10.1177/2048004018817606.
5. Li H, Guo H, Xiong H, et al. Clinical features and surgical results of right atrial myxoma. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;31:15-7. doi:10.1111/jocs.12663.
6. Hyung YK, Sung UK, Woo-Ik J, et al. A Rare Case of Aortic Valve Myxoma: Easy to Confuse With Papillary Fibroelastoma. *Korean Circ Journal*. 2012;42(4):281-3. doi:10.4070/kcj.2012.42.4.281.
7. Mai XL, Fan HJ, Li BX, et al. Primary pulmonary artery myxoma: a rare case. *Clinical Imaging*. 2013;37(1):159-62. doi:10.1016/j.clinimag.2012.04.015.
8. Ronny C, Gagandeep S, Derrick M, et al. Atrial Myxoma: A Case Presentation and Review. *Cardiology Research*. 2012;3(1):41-4. doi:10.4021/cr145w.
9. George SP, Joseph VM, Ross GB. Atrial Myxoma Presenting with Palpitations: A Case Report. *Cureus*. 2019;11(2):e4093. doi:10.7759/cureus.4093.
10. Maria-Ioanna S, Dominik R, Vera S, et al. Cardiac Myxoma and Cerebrovascular Events: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:823. doi:10.3389/fneur.2018.00823.
11. Konstantinos CT, Giovanni M, Gianpiero P, et al. Mitral pseudostenosis due to a large left atrial myxoma. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018;15:244-5. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.03.009.
12. Wei Q, Liming W, Xin C, et al. Left ventricular myxoma: a case report. *Journal of Biomedical Technologies*. 2014;28(6):506-8. doi:10.7555/JBR.28.20120124.
13. Kalgi M, Prasanna V, Sujata A, et al. Sudden Death in a Patient with Left Atrial Myxoma: Report of two cases and review of literature. *British Journal of Medical Practitioners*. 2010;3(2):318.
14. Yin L, Yu SS, Wu HL, et al. An atypical right atrial myxoma with spontaneous rupture. *International Heart Journal*. 2016;57(2):262-4. doi:10.1536/ihj.15-327.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3802

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла

Гельцер Б. И.¹, Циванюк М. М.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Рублев В. Ю.¹

В обзоре представлен анализ научной литературы по результатам использования методов машинного обучения (МО) для оценки предтестовой вероятности (ПТВ) обструктивных (ОПКА) и необструктивных (НПКА) поражений коронарных артерий (КА) у больных с различными клиническими вариантами ишемической болезни сердца. Приведены данные о высокой распространенности НПКА среди лиц, направляемых на инвазивную коронарографию (КАГ), что послужило поводом для разработки моделей и алгоритмов на основе методов МО для использования в качестве дополнительных инструментов ПТВ, позволяющих прогнозировать анатомический статус КА до проведения КАГ. Применение современных технологий моделирования обладает большим потенциалом в верификации НПКА и ОПКА. Подчеркивается, что совершенствование прогностических моделей и их внедрение в клиническую практику является важным элементом поддержки принятия врачебных решений и должно осуществляться на основе междисциплинарной научной кооперации клиницистов и специалистов в области информационных технологий.

Ключевые слова: предтестовая вероятность, машинное обучение, поражение коронарных артерий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Владивосток; ²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий, Владивосток, Россия.

Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Циванюк М.М.* — аспирант школы биомедицины, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Шахгельдян К.И. — доктор технических наук, доцент, директор

института Информационных технологий; зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Рублев В.Ю. — аспирант школы биомедицины, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7620-4454.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): m_tsivanyuk@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарография, МАП — меметический алгоритм на основе паттернов, МО — машинное обучение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПКА — неструктивное поражение коронарных артерий, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПТВ — предтестовая вероятность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, DF — Diamond-Forrester, FRS — Framingham Risk Score, SVM — метод опорных векторов.

Рукопись получена 09.03.2020

Рецензия получена 23.03.2020

Принята к публикации 15.04.2020



Для цитирования: Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3802. doi:10.15829/1560-4071-2020-3802

Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease

Geltser B. I.¹, Tsivanyuk M. M.¹, Shakhgelydyan K. I.^{1,2}, Rublev V. Yu.¹

The review presents an analysis of publications on use of machine learning (ML) to assess the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease (CAD). Data on the high prevalence of non-obstructive CAD among patients referred for coronary angiography are presented, which served as a reason for the development of ML-based models for pretest assessment of coronary anatomy. The use of modern modeling technologies has great potential in verification of obstructive and non-obstructive CAD. It is emphasized that the improvement of prognostic models and their practical implementation is an important element of medical decision making and should be carried out with interdisciplinary cooperation of clinicians and information technology specialists.

Key words: pre-test probability, machine learning, coronary artery disease.

Relationships and activities. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (№ 18-29-03131, № 19-29-01077).

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok; ²Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Tsivanyuk M. M.* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Shakhgelydyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Rublev V. Yu. ORCID: 0000-0001-7620-4454.

Received: 09.03.2020 **Revision Received:** 23.03.2020 **Accepted:** 15.04.2020

For citation: Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgelydyan K. I., Rublev V. Yu. Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3802. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3802

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности в мире и тяжелым экономическим бременем для государства и общества. По оценке Всемирной организации здравоохранения в 2016г смертельные исходы >9,4 млн человек были связаны с ИБС, что составило ~16,5% от всех смертей в мире [1]. Именно поэтому внимание экспертного сообщества сосредоточено на совершенствовании технологий ранней диагностики данного заболевания. Коронароангиография (КАГ) является “золотым стандартом” диагностики ИБС, позволяющим объективно определить функционально-анатомический статус коронарного русла и показания для чрескожных коронарных вмешательств или коронарного шунтирования. За последнее десятилетие в Российской Федерации отмечен существенный рост использования хирургических технологий восстановления коронарного кровотока, что позволило увеличить продолжительность и качество жизни больных. Вместе с тем подчеркивается, что увеличение частоты применения различных методов реваскуляризации миокарда должно сопровождаться повышением требований к отбору больных для их проведения [2]. Потому необходимо отметить, что в последние годы появляется все больше публикаций, указывающих на рост среди больных с подозрением на ИБС числа лиц без обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА). В работе Сумина А. Н. (2017) приведены статистические данные о частоте выявления обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. Так, в российском исследовании пограничные и гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий (КА) у больных с клиническими признаками стабильной ИБС по результатам КАГ были выявлены только в 40% случаев. Согласно данным национального регистра США при проведении инвазивной КАГ необструктивные поражения КА (НПКА) были выявлены у 58% больных с подозрением на ИБС. По результатам бразильского исследования ОПКА диагностированы в 24% случаях, а в когортах пациентов Финляндии и Швейцарии — в 43% и 68%, соответственно [3]. Результаты проведенного в 2016г метаанализа демонстрировали отсутствие стенозирующего коронарного атеросклероза у 67% больных со стабильной стенокардией, а среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) — в 13% случаев [4]. По данным крупных зарубежных регистров было показано, что распространенность НПКА при различных клинических вариантах инфаркта миокарда (ИМ) составляет от 5% до 25% [5]. Так, при анализе результатов КАГ 2442 пациентов с ОКСбпST и повышенным уровнем высокочувствительных сердечных тропонинов НПКА фиксировалось в 8,8% случаев [6]. В этих случаях

независимыми предикторами гемодинамически незначимых стенозов были хроническая болезнь почек и женский пол. По данным ряда авторов, ОКС на фоне интактных КА обычно регистрируется у женщин молодого или среднего возраста, а у мужчин аналогичной возрастной группы ОКС чаще ассоциируется с ОПКА [7]. ИМ с НПКА может иллюстрироваться как подъемом сегмента ST (ИМпST), так и его отсутствием (ИМбпST) вне зависимости от основной причины развития заболевания. У женщин с ИМбпST и ИМпST вероятность обнаружения НПКА была одинаковой, а среди мужчин НПКА чаще фиксировались при ИМпST. Таким образом, несмотря на постоянное совершенствование алгоритмов диагностики ИБС большинство авторов фиксирует достаточно высокий уровень выявления НПКА среди лиц, направляемых на КАГ, что по их мнению указывает на нерациональное использование ресурсов здравоохранения [8-10]. Кроме того, пациенты, не имеющие достаточных показаний для ее проведения, подвергаются неоправданному риску инвазивной процедуры. Несмотря на низкую частоту осложнений, проведение КАГ сопряжено с определенным риском. Известно, что КАГ является причиной летального исхода у 0,1-0,14% больных [11]. КАГ-ассоциированный ИМ диагностируется в 0,06-0,07% случаев, а цереброваскулярные осложнения — в 0,07-0,14%. Аллергические реакции на контрастное вещество и местные постпункционные сосудистые осложнения диагностируются, соответственно, у 0,23% и 2% больных. Контрастиндуцированная нефропатия различной степени тяжести после проведения чрескожных коронарных вмешательств имеет место у 3-19% пациентов [12]. Все это послужило поводом для разработки диагностических стратегий, обоснованно сокращающих потребность в инвазивной визуализации КА у пациентов с подозрением на ИБС [11, 13]. Одним из таких подходов является создание прогностических моделей, характеризующих вероятность поражения коронарного русла у этой категории больных.

Методы машинного обучения (МО) относят к основным инструментам искусственного интеллекта и все чаще используются в диагностических и прогностических исследованиях в клинической кардиологии, в том числе у больных с ИБС. Вместе с тем, имеется незначительное количество научных исследований, в которых данные методы привлекаются для оценки предтестовой вероятности (ПТВ) ОПКА и НПКА у больных с различными клиническими вариантами ИБС. При этом в большинстве публикаций по этой проблеме подчеркивается, что совершенствование технологий МО может быть реализовано только на основе междисциплинарной научной кооперации.

Базовые модели оценки предтестовой вероятности ОПКА

Внедрение в клиническую практику методов ПТВ при подозрении на ИБС было инициировано 40 лет назад американскими кардиологами Джорджем Даймондом и Джеймсом Форрестером. В 1979г в журнале “The New England Journal of Medicine” ими была опубликована статья “Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary Artery Disease”, в которой была представлена модель, разработанная на основе байесовского классификатора, позволяющая рассчитать вероятность ОПКА у пациентов с подозрением на ИБС до проведения функциональных и лабораторных тестов [14]. В данной модели в качестве предикторов использовались данные о гендерной принадлежности, возрасте (от 30 до 69 лет) и клинических симптомах ИБС (типичная и атипичная стенокардия, кардиалгия) 4952 пациентов, подвергнувшихся селективной КАГ. Применение данной модели позволило верифицировать ОПКА у 90% из 2108 больных с клиническими проявлениями типичной стенокардии, а среди 1931 пациентов с атипичной стенокардией — у 50%. В группе лиц с кардиалгией ОПКА была подтверждена только у 16% из 913 обследованных. Достаточно информативно эволюция подходов к определению ПТВ ОПКА продемонстрирована в обзоре Сумина А. Н. (2017) [3]. Было показано, что шкала Diamond-Forrester (DF) в течение нескольких десятилетий была одной из наиболее востребованных методик ПТВ ОПКА [8]. В последующие годы ее использование показало существенное завышение вероятности ИБС у обследованных, особенно, в женской популяции [15, 16]. В 2011г Genders TS, et al. модифицировали шкалу DF, адаптировав ее для современной когорты пациентов с расширением возрастного лимита до 80 лет [15]. Для разработки новой шкалы CAD Consortium в исследовании были проанализированы данные о 2260 пациентах из 14 медицинских центров Европы и США, входящих в состав реестра EuroAIM. Все включенные в исследование лица предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, не имели ИБС в анамнезе, а для верификации поражения КА им была выполнена инвазивная КАГ. Обновленные и расширенные модели ПТВ демонстрировали существенное повышение их прогностической способности. В 2012г эти авторы усовершенствовали калькулятор и предложили клиническую модель CAD Consortium (базовая модель + факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), курение, гиперлипидемию и индекс массы тела) и расширенную модель (клиническая модель + индекс коронарного кальция по данным мультиспиральной компьютерной томографии — МСКТ). Последняя модель показала повышение точности по индикаторам С-статистики с 0,77

до 0,79, а реклассификации — на 35% [16]. Преимущества данного метода были доказаны в исследовании Bittencourt MS, et al. (2016) на когорте из 2274 пациентов, в котором авторы сравнили шкалу DF с результатами двух моделей шкал CAD Consortium [17]. В этой работе были вновь подтверждены данные о завышении показателей распространенности ИБС среди обследованных при использовании шкалы DF. При этом базовая и клиническая модели CAD Consortium обеспечили более высокую точность прогноза для выявления ОПКА: площадь под ROC-кривой для DF составила 0,713, а для CAD Consortium 1 и 2 — 0,752 и 0,791, соответственно. Кроме того, при использовании этих моделей существенно больше больных было отнесено к группе с низкой вероятностью ОПКА (24,6% и 30,0% vs 8,3% — при DF), а доля лиц с высоким риском ОПКА составила только 1,1% vs 18% при DF. По мнению авторов, использование данных методов способно существенно снизить потребность в инвазивной диагностике ИБС [17].

Последние годы характеризуются как период интенсивных исследований прогностической ценности различных методов МО для определения ПТВ ОПКА [17, 18]. Так, в недавно проведенных исследованиях (PROMISE, CONFIRM, SCOT-HEART) было показано, что распространенность ОПКА у пациентов с подозрением на ИБС значительно ниже по сравнению с данными 2013г, представленными в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) (14,9% vs 44,5%) [19–23]. Аналогичные результаты были получены в проспективном исследовании EVINCI [24], в котором ОПКА выявлено у 29% из 475 обследованных пациентов с подозрением на ИБС. Juarez-Orozco LE, et al. (2019) по результатам анализа данных трёх крупномасштабных исследований, включающих пациентов с подозрением на ИБС (n=15815, средний возраст 59 ± 11 лет), разработали новый метод определения ПТВ ОПКА на основе байесовского классификатора [19–21, 23]. Данный метод был внесен в рекомендации ЕОК по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [9]. В исследование были включены больные не только с жалобами на боль в грудной клетке, но и с одышкой. Диагностический алгоритм включал диапазоны значений ПТВ для различных когорт пациентов. Так, в случаях с ПТВ ОПКА >15% обозначена целесообразность проведения визуализирующих стресс-тестов. При ПТВ ОПКА 5–15% имеет место промежуточный риск поражения коронарного русла и высокая частота ложноположительных результатов, что определяет диагностические преимущества МСКТ-КА. У пациентов с ПТВ ≤5% вероятность ОПКА минимальна, а последующие диагностические тесты (нагрузочные пробы, стресс эхокардиография — ЭхоКГ, МСКТ) должны выполняться только по дополнительным показаниям [9]. Для повышения

качества идентификации пациентов с ОПКА стандартные предикторы ПТВ (возраст, пол, клинические симптомы) были дополнены модификаторами, к которым относились факторы риска ССЗ (отягощенная наследственность, дислипидемия, СД, АГ, курение, избыточный вес), индикаторы ишемии миокарда на ЭКГ и показатели дисфункции миокарда левого желудочка, а также уровень кальциноза КА по данным МСКТ [9, 25]. Необходимо отметить, что отсутствие кальциноза КА (индекс Агатстона = 0) ассоциировалось с низкой распространенностью ОПКА (<5%). Тем не менее, было показано, что низкое содержание коронарного кальция не исключает ОПКА, связанного с некальцифицированным атеросклеротическим поражением, и, наоборот, наличие кальцинатов в КА не всегда является предиктором ОПКА. Подчеркивается, что вышеперечисленные модификаторы лишь дополняют ПТВ, особенно, при верификации ОПКА у пациентов в диапазоне ПТВ 5-15% [25]. Необходимо учитывать, что модель ПТВ, представленная в данном исследовании, была разработана на выборке пациентов из стран с низким риском ССЗ и может иметь меньшую прогностическую значимость при ее использовании в других популяциях [9].

Несмотря на предпринятые усилия по совершенствованию моделей ПТВ и представленные доказательства, демонстрирующие целесообразность такого подхода, в дополнениях 2016г к рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK) технология ПТВ была исключена из алгоритма принятия решений о необходимости неинвазивного диагностического исследования при подозрении на ИБС [26]. В соответствии с данными рекомендациями врач не обязан учитывать результаты ПТВ для определения дальнейшей тактики диагностической визуализации, особенно, среди пациентов с низким риском ИБС. Это решение было обосновано тем, что предварительные оценки вероятности ИБС не снижают экономических затрат на диагностику и лечение данного заболевания.

Методы МО как инструмент предтестовой дифференциальной диагностики НПКА и ОПКА

Рое МТ, et al. (2000) впервые осуществили попытку верифицировать НПКА у больных с ОКСбпСТ, применив к ним метод логистической регрессии [27]. В данной работе были проанализированы данные 5767 больных из исследования PURSUIT с результатами инвазивной КАГ, из которых НПКА была диагностирована в 12% случаев. Авторы разработали прогностическую модель на основе базовых характеристик пациентов со значением площади под ROC-кривой 0,827, что указывало на ее способность надежно выявлять поражения КА без гемодинамически значимой обструкции (<50 %). Кроме того, когда эта

модель в дальнейшем применялась к пациентам из исследования GUSTO-IIb, показатель площади под ROC-кривой составлял 0,796, что подтверждало ее приемлемое качество. В схожем по дизайну многоцентровом наблюдательном когортном исследовании (2010-2015) с участием 69 клиник Испании и Андорры с использованием метода логистической регрессии была разработана диагностическая шкала для определения вероятности НПКА у больных с ИМ [28]. Для построения алгоритма МО в этом исследовании были проанализированы данные 9993 больных из реестра ARIAM-SEMICYUC с диагнозом ИМ, среди которых только у 6,2% лиц имел место ИМ на фоне НПКА. Максимальная предсказательная точность этой модели (площадь под ROC-кривой — 0,756) соответствовала 40% вероятности обнаружения НПКА. Авторами было обнаружено, что типичным пациентом ИМ с НПКА является некурящая женщина в возрасте до 50 лет с уровнем высокочувствительного сердечного тропонина не более чем в 9 раз превышающего нормативные значения, и не имеющая в анамнезе АГ, СД и ИМ. Исследователи из Республики Корея предложили метод верификации больных ИБС с ОПКА и НПКА по результатам анализа вариабельности сердечного ритма и пика зубца R на ЭКГ. В исследование были включены 99 пациентов с ОПКА и 94 пациента с НПКА, которым была выполнена инвазивная КАГ. В работе были использованы несколько методов МО, включая наивный байесовский алгоритм, дерево решений, ассоциативный классификатор и метод опорных векторов (SVM). Максимальную точность (91%) разделения больных с ОПКА и НПКА показала модель на основе SVM [29]. В Тюменском кардиологическом научном центре по результатам анализа показателей 3629 пациентов без гемодинамически значимых стенозов КА был разработан калькулятор “ATHEROSCLEROSIS”, позволяющий рассчитать вероятность НПКА на основе бинарной логистической регрессии. В этой модели в качестве предикторов использовались данные о гендерной принадлежности больных, их возрасте, а также наличии АГ и ЭхоКГ-признаков атеросклероза восходящего отдела аорты [30]. В тестовой выборке показатели чувствительности и специфичности этого метода составили 62% и 66%, соответственно, а площадь под ROC-кривой — 0,738, что свидетельствовало о приемлемой информативности предикторов НПКА. Авторы предлагают использовать данный калькулятор врачам амбулаторного звена у лиц с подозрением на ИБС при отрицательных или сомнительных результатах нагрузочных тестов, либо с противопоказаниями к их проведению. Применение данного метода оправдано также в ситуациях, когда КАГ недоступна, например, у жителей сельской местности.

Современные технологии искусственного интеллекта обладают большим потенциалом для совершен-

ствования ПТВ поражения коронарного русла. Данные технологии реализуются путем объединения нескольких методов МО и использовании процесса эволюционного обучения для их оптимальных комбинаций в интересах предтестовой верификации [31]. Так, в работе Zellweger MJ, et al. (2014) были впервые представлены результаты оценки ПТВ с применением меметических алгоритмов на основе паттернов — МАП [31]. МАП был разработан путем объединения нескольких методов бинарной классификации, оптимизированных с помощью эволюционного обучения, целью которого явилось создание модели с низким числом ложноотрицательных срабатываний. Разработанную модель ПТВ сравнивали с показателями Фрамингемской шкалы риска (FRS). На когорте пациентов с подтвержденным на КАГ ОПКА было доказано, что МАП по сравнению с FRS обладает лучшей прогностической способностью для верификации гемодинамически значимых поражений коронарного русла. Так, на обучающей выборке пациентов ($n=245$) площадь под ROC-кривой МАП и FRS составила 0,79 и 0,66, соответственно, а в когорте валидации ($n=128$) — 0,82 и 0,74. При этом положительные прогностические заключения МАП и FRS, исключаящие ОПКА, составляли, соответственно, 98% и 50%. Предсказательная ценность МАП и стабильность её диагностических решений была подтверждена с помощью метода Монте-Карло [31]. Таким образом, используя комбинированные методы МО, становится возможным с высокой точностью подтвердить или исключить обструктивные поражения коронарного русла. Позднее метод МАП был применён в когорте 987 пациентов из германского исследования LURIC [32]. Заключения МАП, исключаящие ОПКА, на обучающих и тестовых выборках составили 98% и 95%, соответственно. Положительные прогностические значения МАП, подтверждающие ОПКА, в этих группах фиксировались на уровне 93% и 94%. По мнению авторов, успешное использование данного подхода при оценке ПТВ поражения КА является одним из важнейших элементов развития персонализированной медицины.

В исследовании 2015г авторами была предложена новая модель верификации ОПКА и НПКА, основанная на методах вейвлет-преобразования и коррентропии сигналов ЭКГ [33]. Было проанализировано 143 ЭКГ, из которых 82 принадлежало больным с ОПКА, а 61 — пациентам с интактными КА. Средняя точность классификации составила 99,7%, чувствительность — 99,6%, специфичность — 99,8%. В исследовании 2017г на корейской популяции из 4146 человек было проведено сравнение точности базового алгоритма верификации ОПКА на основе FRS и искусственных нейронных сетей. Последний метод продемонстрировал очевидное преимущество

перед FRS (площадь под ROC-кривой составила 0,749 и 0,393, соответственно) [34]. В недавнем исследовании Banerjee R, et al. (2019) был предложен подход к верификации ОПКА с использованием клинико-демографических данных пациента, а также сигналов фонокардиограммы, фотоплетизмограммы и вариабельности сердечного ритма на ЭКГ. База данных состояла из 150 пациентов, включающая 80 больных с ОПКА и 70 — с НПКА, а разработка модели выполнялась методом SVM. Её чувствительность и специфичность при верификации ОПКА составила, соответственно, 0,96 и 0,91 [35]. Сравнительный анализ прогностической точности различных методов МО (логистической регрессии, дерево решений, искусственных нейронных сетей) для верификации ОПКА у 1245 пациентов показал диагностические преимущества многослойного персептрона (площадь под ROC-кривой — 0,783) [36]. Другие авторы, применив метод SVM, достигли 79,2%-ой точности прогнозирования ОПКА, используя результаты тестов с физической нагрузкой 480 больных, подвергшихся инвазивной КАГ [37]. Использование в этой когорте прогностического алгоритма на основе роя частиц позволило повысить точность ПТВ до 81,5% [38]. При исследовании 297 больных из базы данных медицинского центра Кливленда методом формирования нейросетевых ансамблей точность прогнозирования ОПКА составила 89%, а чувствительность и специфичность — 81% и 96% [39]. В недавнем исследовании с применением модели МО случайный лес с целью повышения качества предтестовой оценки поражения КА клинические предикторы были дополнены результатами генетического тестирования пациентов [40]. Эта модель была разработана на анализе данных 1545 обследованных из реестра Framingham Heart Study и протестирована на группе из 145 пациентов. В этой работе в качестве новых предикторов использовались CpG-динуклеотиды (cg11355601, cg16410464, cg12091641) метилированных ДНК, относящихся к генам, ассоциированным с сердечно-сосудистым ремоделированием (*ADAL*, *JOSD1* и *CCT6PI*), а также однонуклеотидные полиморфизмы (например, rs6418712 и rs10275666) генов *NHS*, *HUS1*. Прогностическая способность разработанного интегрированного классификатора в диагностике ОПКА демонстрировала точность, чувствительность и специфичность в тестовой группе на уровне 78%, 0,75 и 0,80, соответственно. Напротив, модель, в которой в качестве предикторов использовались только клинические данные, имела точность и чувствительность 65% и 0,42, соответственно, а специфичность — 0,89. Результаты исследования указывают на возрастание предсказательной ценности моделей с применением данных генетического тестирования.

Методы МО в предтестовой оценке локализации ОПКА

В доступной литературе нами было обнаружено только 3 исследования, в которых предтестовая верификация ОПКА и НПКА дополнялась моделями, уточняющими локализацию обструктивных поражений коронарного русла. Так, Ordóñez C, et al (2001), используя набор данных из реестра Emory University Hospital, включающий 655 пациентов со 113 характеристиками, выделили из них 25 наиболее значимых, к которым применили один из методов МО — ассоциативные правила [41]. При интеллектуальном анализе данных были обнаружены предикторы характерные для поражения отдельных КА. Например, у некурящих пациентов гемодинамически значимые стенозы правой КА (ПКА) выявлялись реже, чем в других КА (точность 71%), а высокий уровень общего холестерина и возраст старше 60 лет являлись определяющими факторами наличия обструктивного поражения ПКА (точность 100%). Было установлено также, что гемодинамически значимые стенозы чаще фиксируются в передней нисходящей артерии (ПНА), чем в других КА. Babaoglu I, et al. (2009) использовали нейросетевые алгоритмы для анализа данных 330 пациентов, подвергнувшихся тесту с физической нагрузкой и КАГ [42]. Авторами были разработаны “навигационные” модели, уточняющие локализацию стенозов с точностью в 73% для ПНА, 65% — для огибающей артерии (ОА) и 70% — для ПКА. Особый интерес вызывает исследование Alizadehshani R, et al. (2018), в котором был предложен новый комбинированный алгоритм МО на основе метода SVM [11]. В данной работе используются отдельные классификаторы для выявления стенозов в ПНА, ОА, ПКА. В данном исследовании поражение ствола левой КА не рассматривалось, поскольку частота его регистрации была существенно ниже по сравнению с другими КА. Метод SVM был применен к набору данных 500 пациентов, содержащих социально-демографические и антропометрические характеристики, результаты лабораторных исследований, ЭКГ, ЭхоКГ и КАГ.

Разработанная модель обеспечила точность, чувствительность и специфичность для обнаружения поражения коронарного русла и его локализации в 96,4%, 100% и 88%, соответственно. По мнению авторов, такие высокие показатели точности и чувствительности ранее никогда не достигались, а надежность разделения пациентов с НПКА и ОПКА подтверждалась дальнейшими исследованиями. Так Abdar M, et al. (2019) разработали инновационную технологию МО, в которой использовались комбинации из 10 алгоритмов, включая три различных типа SVM, алгоритм роя частиц и генетический алгоритм. Этот подход был применен к набору данных Z-Alizadeh Sani и обеспечил верификацию ОПКА с точностью в 93%. По мнению авторов, эти результаты конкурентоспособны и сопоставимы с лучшими прогностическими показателями в данной области [43].

Таким образом, данные научной литературы свидетельствуют о возрастающем интересе к разработке прогностических моделей верификации поражений КА на основе современных технологий МО. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, направленные на совершенствование и повышение предсказательной ценности моделей. Применение этих подходов может быть полезным не только в популяционных исследованиях для выяснения особенностей поражения коронарного русла у лиц с различным риском ИБС, но и для реализации персонализированных стратегий оказания специализированной медицинской помощи в качестве дополнительного инструмента поддержки принятия врачебных решений. Вместе с тем, перспективы создания практико-ориентированных моделей и алгоритмов МО, востребованных в повседневной врачебной деятельности, возможно только на основе междисциплинарной научной кооперации клиницистов и специалистов в области информационных технологий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Литература/References

1. The World Health Organization the top ten causes of death fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (28 May 2018).
2. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.). Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
3. Sumin AN. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. *Russ J Cardiol*. 2017;(11):68-76. (In Russ.). Сумин А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):68-76. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-68-76.
4. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, et al. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):329-46. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.016.
5. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice — Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
6. Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensitymatched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:285-93. doi:10.1161/circinterventions.113.000606.
7. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53. doi:10.1093/eurheartj/ehw149.
8. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(18):1929-49. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.017.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for diagnosis and management of chronic

- coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
10. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607-10. doi:10.3399/bjgp10X515124.
 11. Alizadehsani R, Hosseini MJ, Khosravi A, et al. Non-invasive detection of coronary artery disease in high-risk patients based on the stenosis prediction of separate coronary arteries. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018;162:119-27. doi:10.1016/j.cmpb.2018.05.009.
 12. Abe M, Morimoto T, Akao M, et al. Relation of Contrast-Induced Nephropathy to Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(3):362-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.05.009.
 13. Korok EV, Sumin AN. Challenges of diagnosis of obstructive coronary artery disease: the role of non-invasive testing. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):70-9. (In Russ.) Корок Е.В., Сумин А.Н. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(1):70-9. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79.
 14. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(24):1350-58. doi:10.1056/nejm197906143002402.
 15. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316-30. doi:10.1093/eurheartj/ehr014.
 16. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485. doi:10.1136/bmj.e3485.
 17. Bittencourt MS, Hultén E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology-recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. *Circulation*. 2016;134:201-11. doi:10.1161/circulationaha.116.023396.
 18. Baskaran L, Danad I, Gransar H, et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1392-400. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.020.
 19. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J — Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1198-207. doi:10.1093/ehjci/jez054.
 20. Cheng YV, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124:2423-32. doi:10.1161/circulationaha.111.039255.
 21. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:574-81. doi:10.1093/ehjci/jez182.
 22. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, et al. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1301-10. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.021.
 23. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40:1426-35. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
 24. Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8 pii:e002179. doi:10.1161/circimaging.114.002179.
 25. Saraste A, Barbato E, Capodanno D, et al. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2019;20(11):1187-97. doi:10.1093/ehjci/jez219.
 26. National Institute for Health and Care Excellence. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update) Clinical guideline 95. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016 ISBN: 978-1-4731-2182-9.
 27. Roe MT, Harrington RA, Prosperi DM, et al. Clinical and Therapeutic Profile of Patients Presenting with Acute Coronary Syndromes Who Do Not Have Significant Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000;102(10):1101-6. doi:10.1161/01.cir.102.10.1101.
 28. Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Blancas R, et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:57-67. doi:10.2147/vhrm.s185082.
 29. Lee HG, Noh KY, Ryu KH. Mining Biosignal Data: Coronary Artery Disease Diagnosis Using Linear and Nonlinear Features of HRV. *Lecture Notes in Computer Science*. 2007;218-28. doi:10.1007/978-3-540-77018-3_23.
 30. Yaroslavl'skaya EI, Kuznetsov VA, Gorbatenko EA, et al. Calculator of non-obstructive coronary atherosclerosis: clinical case of a male patient with suspected coronary artery disease. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(3):93-101. (In Russ.). Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., и др. Калькулятор необструктивного коронарного атеросклероза: клинический пример использования у мужчины с подозрением на ишемическую болезнь сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(3):93-101. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-3-93-101.
 31. Zellweger MJ, Brinkert M, Bucher U, et al. A new memetic pattern based algorithm to diagnose/exclude coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(1):184-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.184.
 32. Zellweger MJ, Tsirkin A, Vasilchenko V, et al. A new non-invasive diagnostic tool in coronary artery disease: artificial intelligence as an essential element of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J*. 2018;9(3):235-47. doi:10.1007/s13167-018-0142-x.
 33. Patidar S, Pachori RB, Acharya UR. Automated diagnosis of coronary artery disease using tunable-Q wavelet transform applied on heart rate signals. *Knowledge-Based Systems*. 2015; 82:1-10. doi:10.1016/j.knsys.2015.02.011.
 34. Kim JK, Kang S. Neural Network-Based Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Feature Correlation Analysis. *Journal of Healthcare Engineering*. 2017;1-13. doi:10.1155/2017/2780501.
 35. Banerjee R, Ghose A, Sinha A, et al. A multi-modal approach for non-invasive detection of coronary artery disease. *Proceedings of the 2019 ACM International Joint Conference on Pervasive and Ubiquitous Computing and Proceedings of the 2019 ACM International Symposium on Wearable Computers — UbiComp/ISWC '19*. doi:10.1145/3341162.3349331.
 36. Kurt I, Ture M, Kurum AT. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease. *Expert Systems with Applications*. 2008;34(1):366-74. doi:10.1016/j.eswa.2006.09.004.
 37. Babaoglu I, Findik O, Bayrak M. Effects of principle component analysis on assessment of coronary artery diseases using support vector machine. *Expert Systems with Applications*. 2010;37(3):2182-5. doi:10.1016/j.eswa.2009.07.055.
 38. Babaoglu I, Findik O, Ulker E. A comparison of feature selection models utilizing binary particle swarm optimization and genetic algorithm in determining coronary artery disease using support vector machine. *Expert Systems with Applications*. 2010;37(4):3177-83. doi:10.1016/j.eswa.2009.09.064.
 39. Das R, Turkoglu I, Sengur A. Effective diagnosis of heart disease through neural networks ensembles. *Expert Systems with Applications*. 2009;36(4):7675-80. doi:10.1016/j.eswa.2008.09.013.
 40. Dogan MV, Grumbach IM, Michaelson JJ, et al. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190549. doi:10.1371/journal.pone.0190549.
 41. Ordóñez C, Omieciński E, de Braal L, et al. Mining constrained association rules to predict heart disease. *Proceedings 2001 IEEE International Conference on Data Mining*. doi:10.1109/icdm.2001.989549.
 42. Babaoglu I, Baykan OK, Aygün N, et al. Assessment of exercise stress testing with artificial neural network in determining coronary artery disease and predicting lesion localization. *Expert Systems with Applications*. 2009;36(2):2562-6. doi:10.1016/j.eswa.2007.11.013.
 43. Abdar M, Książek W, Acharya UR, et al. A New Machine Learning Technique for an Accurate Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2019;179:104992. doi:10.1016/j.cmpb.2019.104992.

Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерийХелимский Д. А.¹, Бадоян А. Г.¹, Эралиев Т. К.², Крестьянинов О. В.¹

Процесс формирования атеросклеротической бляшки в коронарных артериях носит сложный, многофакторный характер, зависящий не только от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и от особенностей локальной гемодинамики. Атеросклеротические бляшки часто возникают в области бифуркации артерий — там, где кровоток неравномерен. В таких условиях пристеночное напряжение сдвига становится ключевым фактором развития, распространения и прогрессирования атеросклеротической бляшки. Кроме того, ряд факторов, как индивидуальная геометрия бифуркации, имплантация коронарного стента, техника имплантации могут существенно влиять на показатели напряжения сдвига и тем самым влиять на патофизиологию коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: бифуркационные поражения коронарных артерий, физиология, анатомия, атеросклеротическая бляшка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия; ²Медицинский центр Кардио Азия Плюс, Ош, Киргизия.

Хелимский Д. А. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5419-913X, Бадоян А. Г.* — аспирант центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4480-2585, Эралиев Т. К. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-4882-1791, Крестьянинов О. В. — к.м.н., в.н.с. центра интервенционной кардиологии, зав. кардиохирургическим отделением интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Soir007@yandex.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БВ — боковая ветвь, ГВ — главная ветвь, ПНС — пристеночное напряжение сдвига, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 12.05.2020

Рецензия получена 17.05.2020

Принята к публикации 18.05.2020



Для цитирования: Хелимский Д. А., Бадоян А. Г., Эралиев Т. К., Крестьянинов О. В. Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3900. doi:10.15829/1560-4071-2020-3900

Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in coronary artery bifurcationKhelimsky D. A.¹, Badoyan A. G.¹, Eraliev T. K.², Krestyaninov O. V.¹

Formation of atherosclerotic plaque in the coronary arteries is complex and multifactorial process, depending not only on conventional risk factors for cardiovascular diseases, but also on the features of local hemodynamics. Atherosclerotic plaques often form in the bifurcation area, where blood flow is uneven. In these settings, parietal shear stress becomes a key factor in the development, spread and progression of atherosclerotic plaque. In addition, a number of factors, such as the individual geometry of bifurcation, coronary stenting, and implantation technique can significantly affect the shear stress values, thus, affect the pathophysiology of coronary atherosclerosis.

Key words: coronary artery bifurcation lesions, physiology, anatomy, atherosclerotic plaque.

Relationships and Activities: not.

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia; ²Cardio Asia Plus Medical Center, Osh, Kyrgyzstan.

Khelimsky D. A. ORCID: 0000-0001-5419-913X, Badoyan A. G.* ORCID: 0000-0003-4480-2585, Eraliev T. K. ORCID: 0000-0003-4882-1791, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996.

Received: 12.05.2020 **Revision Received:** 17.05.2020 **Accepted:** 18.05.2020

For citation: Khelimsky D. A., Badoyan A. G., Eraliev T. K., Krestyaninov O. V. Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in coronary artery bifurcation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3900. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3900

Коронарное русло представляет собой сложную сосудистую структуру, характеризующуюся большим количеством точек ветвлений артерий [1]. В этих областях преобладают сложные гемодинамические условия и локальные нарушения кровотока, определяющие локализацию и прогрессирование атеромы [2]. Формирование атеросклеротической бляшки (АСБ) в области бифуркации происходит в результате

влияния ряда факторов: кровяное давление, удар пульсовой волны, турбулентность тока крови и пристеночное напряжение сдвига (ПНС) [3-5]. Несмотря на значительный прогресс в эндоваскулярном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца, результаты стентирования бифуркационных поражений по-прежнему уступают таковым при линейных сужениях коронарного русла [6-7]. Развитие и вне-



Рис. 1. Пристеночное напряжение сдвига.

Примечание: v — скорость кровотока, y — высота от эндотелия.



Рис. 2. ПНС в зависимости от характера кровотока.

дрение внутрисосудистых методов визуализации позволило *in vivo* взглянуть на особенности формирования и распространения бляшек, изучить их характеристики и как следствие оптимизировать подходы к их лечению [8-10].

В данной статье рассмотрены основные вопросы, касающиеся особенностей физиологии и гемодинамики бифуркаций коронарных артерий. Рассмотрены основные факторы, оказывающие влияние на формирование АСБ в области бифуркации и проанализировано влияние имплантации стента в данной анатомической области на изменение локальной гемодинамики.

Коронарный кровоток и пристеночное напряжение сдвига

Хотя патофизиология атеросклероза является сложным многофакторным процессом, ПНС, индуцируемое кровотоком, является одним из важнейших факторов в процессе атерогенеза.

При рассмотрении особенностей локальной гемодинамики важно понимать, что скорость кровотока не одинакова во всех точках сосуда [11, 12]. Так, она максимальна в центре сосуда и снижается по мере приближения к стенке сосуда. Соответственно, чем меньше диаметр сосуда, тем ближе центральные слои жидкости к его стенке и тем более они тормозятся в результате взаимодействия с данной стенкой. Вследствие этого в мелких сосудах средняя скорость кровотока ниже [11, 12]. Этот градиент скорости, существующий внутри сосуда, обусловлен силами трения, которые действуют между соседними слоями протекающей крови и между кровью и стенками сосуда [12, 13].

ПНС — это тангенциальная сила, действующая на поверхность эндотелия, которая возникает в результате трения текущей крови [14]. Данная величина пропорциональна градиенту скорости (dv/dy)

около стенки сосуда (эндотелия), т.е. насколько быстро увеличивается скорость кровотока при перемещении из точки на эндотелии в смежную точку в перпендикулярном направлении, от эндотелия к центру сосуда [15, 16]. Отсюда следует, что низкие значения ПНС связаны с низкими локальными скоростями и, следовательно, с большим временем пребывания крови в контакте с эндотелием.

Таким образом ПНС определяется как произведение вязкости крови (μ) и радиального градиента скорости крови (dv/dy) на поверхности эндотелия и выражается в единицах дин/см^2 (рис. 1).

Важным фактором, определяющим ПНС, является характер тока крови через сосуд, который зависит от скорости кровотока и наличия геометрических неровностей или препятствий [17, 18]. В организме человека выделяют 2 типа кровотока: ламинарный, при котором кровь перемещается слоями без перемешивания и пульсаций (т.е. без беспорядочных быстрых изменений скорости и давления) и турбулентный, для которого характерно наличие областей с завихрением кровотока (т.е. разделение потока, рециркуляцией и повторным присоединением к прямому потоку) [3, 19]. Ламинарный ток крови наблюдается в относительно прямых артериальных сегментах, в то время как турбулентный ток — в артериальных сегментах с геометрическими неровностями, такими как извитости, бифуркации и сужения [19, 20].

Характер тока крови в сочетании со сложной геометрической конфигурацией коронарных артерий определяет направление и величину ПНС. В относительно прямых сегментах сосудистого русла ПНС является пульсирующей (изменяющейся в течение сердечного цикла) и однонаправленной величиной, со средним значением изменяющимся между 15 и 70 дин/см^2 в течение сердечного цикла (рис. 2) [21, 22]. В геометрически неровных областях возникает нару-



Рис. 3. Влияние ПНС на атерогенез.

шение ламинарного кровотока, в результате чего возникает низкое и/или колебательное ПНС. Низкое ПНС обычно возникает на внутренних областях изгибов и проксимальнее сужений артерий [4, 21, 22]. Низкое ПНС также носит однонаправленный характер, однако среднее значение значительно ниже, чем в областях с ламинарным течением, и составляет 10–12 дин/см². Колебательное ПНС характеризуется значительными изменениями как направления, так и средней величины (~0 дин/см²) в течение сердечного цикла [21, 22]. Колебательное ПНС отмечается, в основном, дистальнее сужений и на латеральных стенках ветвей в бифуркации [21].

Влияние пристеночного напряжения сдвига на атерогенез

ПНС является ключевым фактором формированием АСБ в зоне бифуркации. В ряде исследований было продемонстрировано, что низкое значение ПНС связано с повышенным количеством молекулярных, клеточных и сосудистых факторов, ответственных за атерогенез (рис. 3) [15, 23, 24]. Учитывая, что низкое ПНС отмечается на латеральных стенках ветвей бифуркации, АСБ, как правило, формируется в данной анатомической области (рис. 4) [25, 26]. Напротив, высокий уровень ПНС снижает действие гемодинамических факторов, что может объяснить,

почему в большинстве случаев зона карины свободна от бляшки [25–29]. В ряде аутопсийных и внутрисосудистых исследованиях было показано, что первичного атеросклероза в этой области не бывает, но он может существовать совместно с поражениями в других областях бифуркации [26, 30]. Данный феномен получил название “парадокс карины” [3]. Эти данные были подтверждены в исследовании van der Giessen AG, et al. [31], в котором при помощи мульти-спиральной компьютерной томографии оценивалось распределение атеросклеротической бляшки в области бифуркации. Авторы продемонстрировали, что бляшка в основном локализуется в областях с низким ПНС, тогда как АСБ в областях с высоким ПНС сопровождается АСБ в смежных областях с низким ПНС [31]. Авторы предположили, что АСБ растет от внешней стенки (низкое ПНС) бифуркации в направлении карины (высокое ПНС).

Кроме того, появление АСБ в последующем индуцирует изменения локальной гемодинамики, приводящие к дальнейшему росту бляшки [18, 32, 33]. Так, первичное нарушение ламинарного потока инициирует атерогенез, который, в свою очередь, приводит к изменению напряжения стенки в смежных регионах. Последующий рост бляшки приводит к увеличению скорости кровотока и нормализует напряжение сдвига в проксимальной части бляшки, но создает

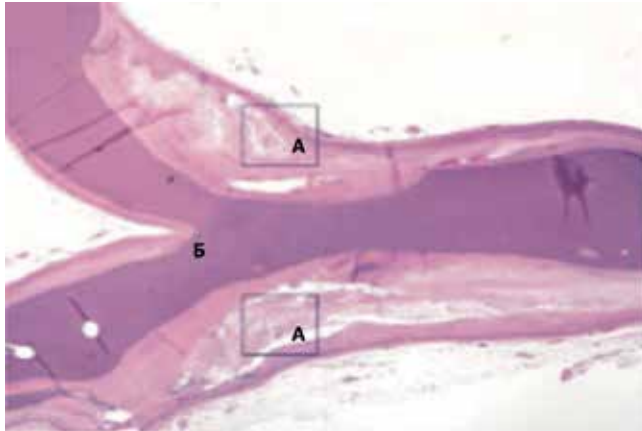


Рис. 4. Распределение атеросклеротической бляшки в области бифуркации. А — атеросклеротическая бляшка на латеральных стенках сосуда; Б — зона карины без поражения.

в нижележащем отделе область низкого ПНС, таким образом, постепенно индуцируя продольный рост АСБ [19].

Помимо влияния на возникновение и рост АСБ, также было установлено влияние ПНС на формирование нестабильной, склонной к разрыву бляшки [34, 35]. Так, Cheng C, et al. показали на модели сонной артерии мыши, что нестабильные АСБ (увеличенный размер бляшки с повышенным содержанием липидов, а также низкое количество клеток гладких мышц и коллагена) развивались в областях с низким ПНС [36]. Эта концепция получила дальнейшее развитие в исследовании, в котором коронарные артерии изучались на экспериментальной модели сердца свиньи [30]. В данной работе было продемонстрировано, что участки с низким ПНС приводили к формированию атером с тонкими покрывками и большим объемом липидного ядра, с зависимостью “доза-ответ” между величиной низкого ПНС и выраженностью характеристик бляшек высокого риска [30]. Дополнительные анализы показали механистическую связь между низким ПНС, повышающим экспрессию и активность эластолитических ферментов, и чрезмерным экспансивным артериальным ремоделирова-

нием, что еще более усиливает неблагоприятное влияние на область низкого ПНС.

Влияние стентирования на локальную гемодинамику в области бифуркации

Изменение локальной гемодинамики, формирующееся в результате имплантации стента в область коронарной бифуркации, также может оказывать существенное влияние на формирование рестеноза, тромбоза стента и как следствие на клинические исходы у данной категории пациентов [37–39]. Так, при бифуркационном стентировании большинство тромбов формируются в области карины, где чаще наблюдаются непокрытые страты стента [38]. В то же время, гистологические исследования показали, что эксцентрическая неоинтимальная гиперплазия встречается преимущественно на латеральной стенке стентированного сегмента коронарной бифуркации, с сопутствующей адгезией и накоплением лейкоцитов, тогда как в области карины лейкоцитов практически нет [40].

Интересные данные были получены в исследовании Yazdani SK, et al., [41], в котором исследовалось изменение гемодинамики в области бифуркации после имплантации стента на *in vitro* модели. В результате было продемонстрировано, что имплантация стента вызывает увеличение области низкого ПНС на латеральных стенках ветвей бифуркации и может вызвать нарушения кровотока в области карины (формирование вихревого потока крови). В то же время дилатация ячейки стента приводит к сокращению зоны низкого ПНС (рис. 5). Зоны низкого ПНС ассоциировались с большим временем пребывания элементов циркулирующей крови в контакте с эндотелием [41]. Кроме того, развитие вихревого потока в области карины может способствовать увеличению и изменению области с низким ПНС, а также может повлиять на заживление артерий после стентирования и местное отложение фибрина и тромбоцитов [41].

Кроме того, у пациентов с бифуркационными поражениями часто можно обнаружить недораскры-

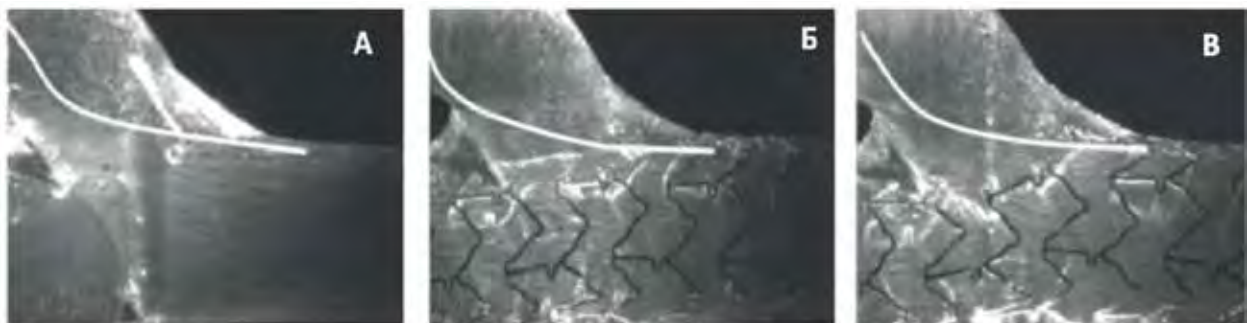


Рис. 5 (А, Б, В). Изменение пристеночного напряжения сдвига (ПНС) после имплантации стента. А — область низкого ПНС в боковой ветви (выделена белой линией); Б — увеличение области низкого ПНС после имплантации стента; В — уменьшение области низкого ПНС после дилатации ячейки стента.

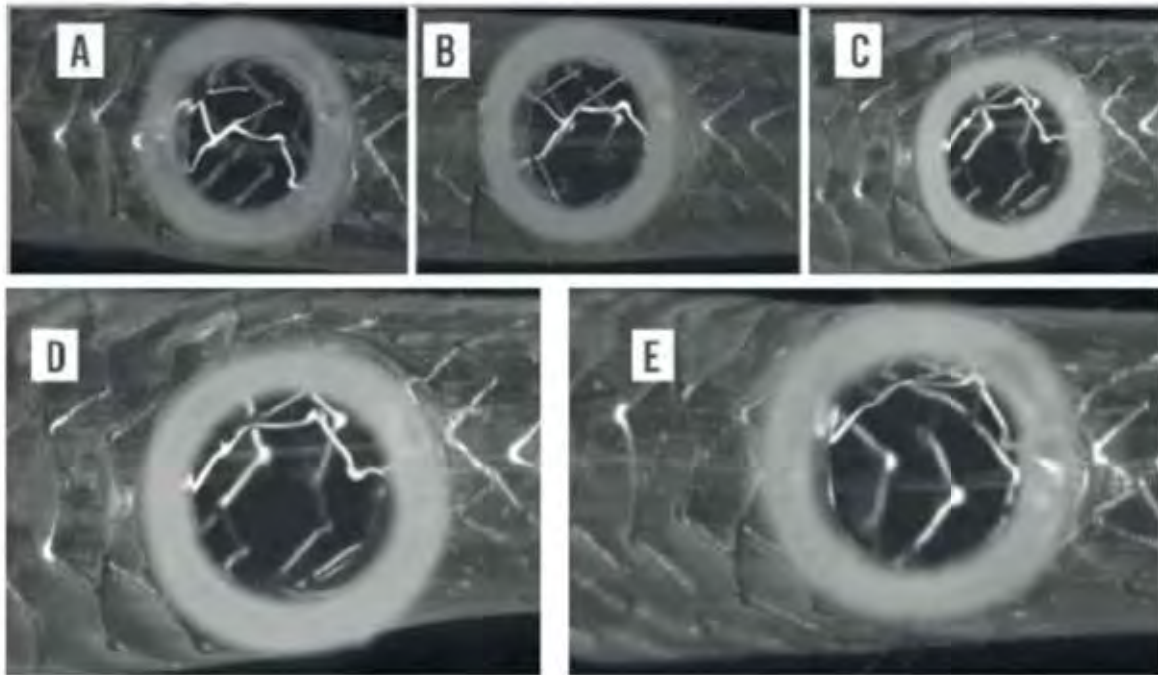


Рис. 6 (А, В, С, D, Е). Степень раскрытия страт стента в зависимости от методики kissing-дилатации. **А** — Первым этапом выполнена дилатация главной ветви, затем kissing-дилатация. **В** — Одновременная kissing-дилатация. **С** — Первым этапом выполнена дилатация боковой ветви, затем kissing-дилатация. **Д** — Однократное раздувание баллона в боковой ветви, затем kissing-дилатация. **Е** — Трехкратное раздувание баллона в боковой ветви, затем kissing-дилатация.

тие стента, мальпозицию, краевую диссекцию и пролапс бляшки внутрь стента, что теоретически может способствовать менее оптимальным результатам при бифуркационных вмешательствах [42]. Например, имплантация двух перекрывающихся стентов существенно снижает ПНС ниже области их наложения по сравнению с одним более длинным стентом, что, вероятно, указывает на область, в которой в будущем может сформироваться рестеноз [43].

Влияние техники стентирования на локальную гемодинамику

Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, влияние отдельных методик бифуркационного стентирования на локальную гемодинамику недостаточно изучено. При этом основные данные относительно гемодинамики коронарных бифуркаций были получены с помощью стеновых испытаний и компьютерного моделирования [44-45].

Как было рассмотрено выше, provisional-стентирование восстанавливает просвет главной ветви (ГВ), но при этом создает препятствие из страт на уровне устья боковой ветви (БВ), что впоследствии приводит к изменению локальной гемодинамики. При этом дилатация ячейки стента позволяет достичь превосходных результатов с точки зрения локальной гемодинамики [46]. Однако надо отметить, что на сегодняшний день для дилатации страт стента применяют kissing-дилатацию, так как она предотвращает де-

формацию стента в ГВ [47]. При этом известно, что степень раскрытия страт стента и как следствие изменение локальной гемодинамики существенно отличаются в зависимости от ячейки стента, через которую проведен проводник, размера баллона и количества раздуваний (рис. 6) [48, 49].

Методики стентирования с применением двух стентов были разработаны с целью улучшения ангиографического результата как в ГВ, так и в БВ. Однако из-за наличия различных областей с двойным слоем страт каждая двухстентовая техника оказывает определенное влияние на локальную гемодинамику [50, 51].

В исследовании Brindise, et al. [52] сравнивались три методики стентирования в бифуркации с углом 60°: provisional-стентирование, Culotte, Crush. В целом, методика Culotte приводила к минимальным нарушениям локальной гемодинамики, вызванным стентами, по сравнению с методикой Crush. Эти наблюдения, однако не были подтверждены дальнейшими исследованиями. В работе Katriotis DG, et al. [53], методика Crush с использованием стентов с тонкими стратами привела к улучшению гемодинамики по сравнению с Culotte или T-стентированием.

Таким образом, применение двухстентовой методики стентирования вызывает нарушения кровотока, которые, вероятно, зависят от типа и длины выбранных стентов, последовательности их имплантации, достигнутого конечного результата и многих других технических особенностей процедуры. Возможно,

что эти проблемы, которые были продемонстрированы в экспериментальных условиях, будут еще более выраженными в реальной клинической практике. Это связано с тем, что в клинических условиях сложно предсказать взаимодействие стента и сосуда на каждом техническом этапе выполнения двухстентовой методики.

Прочие факторы определяющие кровотоки в области бифуркации

Анатомические особенности

В ряде исследований было продемонстрировано, что угол отхождения БВ влияет на выраженность атеросклеротического поражения в коронарных бифуркациях [54]. И чем больше угол отхождения БВ, тем выше степень поражения в области бифуркации.

Данные, полученные из исследований вычислительной гидродинамики, подтвердили эту гипотезу, продемонстрировав, что даже при отсутствии стенотического поражения в области бифуркации, широкий угол между ветвями усиливает нарушение кровотока, приводит к снижению ПНС на латеральных стенках боковых ветвей, тем самым увеличивая область, подверженную атеросклерозу [55–57]. Кроме угла отхождения боковой ветви в ряде исследований было показано, что диаметр БВ и наличие извитости в области бифуркации способствуют формированию зоны низкого и/или колебательного ПНС в области бифуркации [57, 58].

Влияние частоты сердечных сокращений

Коронарное кровообращение носит пульсирующий характер, в результате прямой кровотоки по сосудам в основном происходит во время диастолы, тогда как замедление или даже реверсирование кровотока отмечается во время систолы [59]. Поскольку ПНС пропорционально градиенту скорости кровотока об эндотелиальную поверхность, возможно, что фазовые изменения кровотока соответствуют изменениям ПНС и способствуют формированию в определенных областях коронарного русла низкого и колебательного ПНС во время систолы.

Патогенетическая роль повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в развитии атеросклероза в областях бифуркаций коронарных артерий может быть объяснена эффектами пульсирующего кровотока на гемодинамику этих областей. В пределах нормального сердечного ритма в покое диастолическая фаза составляет около двух третей продолжительности сер-

дечного цикла. Однако в условиях повышенной частоты сердечных сокращений продолжительность диастолической фазы уменьшается и в конечном итоге становится равной длительности систолической фазы. Следовательно, высокая частота сердечных сокращений продлевает воздействие на коронарный эндотелий низкого и/или колебательного ПНС, возникающего в результате замедленного систолического кровотока, способствуя тем самым развитию атеросклероза [60].

Высокая частота сердечных сокращений также способствует развитию атеросклероза, вызывая изменения в динамической геометрической конфигурации коронарных артерий. Постоянное сокращение миокарда оказывает влияние на форму коронарных артерий, что сопровождается соответствующей дисперсией гемодинамических сил, действующих на эндотелий и дополнительно усиливающих региональную атерогенную среду [3]. Так, например, в передней нисходящей артерии максимальная кривизна отмечается в систолу и минимальная в диастолу. При этом в систолу в сильно изогнутых областях определяется низкое ПНС, которое затем увеличивается в диастолу, поскольку кривизна становится менее выраженной. Таким образом, большая кумулятивная продолжительность систолы по мере увеличения частоты сердечных сокращений увеличивает “искривление” коронарных артерий, что, в свою очередь, приводит к снижению ПНС и прогрессированию атеросклероза [3].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в патогенезе коронарного атеросклероза всё больше роль отводится особенностям локальной гемодинамики, наиболее явно проявляющимся в области бифуркаций. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что в этих областях создаются “благоприятные” условия для формирования и прогрессирования АСБ. Однако большинство данных относительно локальной гемодинамики в области бифуркации было получено в результате *in vitro* исследований, и их практическая значимость остается под вопросом. Возможно, использование современных методик внутрисосудистой визуализации позволит лучше понять механизмы формирования атеросклероза в коронарных артериях.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Feng Y, Wang X, Fan T, et al. Bifurcation Asymmetry of Small Coronary Arteries in Juvenile and Adult Mice. *Front Physiol*. 2018;9. doi:10.3389/fphys.2018.00519.
- Rabbi M, Laboni F, Arafat, M. Computational analysis of the coronary artery hemodynamics with different anatomical variations. *Inform Med Unlocked*. 2020;19:100314. doi:10.1016/j.imu.2020.100314.
- Giannoglou GD, Antoniadis, AP, Koskinas, KC, et al. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *EuroIntervention*. 2010;6:J16-J23. doi:10.4244/EIJV6SUPJA4.
- Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Shear stress and atherosclerosis. *Mol Cells*. 2014;37(6):435-40. doi:10.14348/molcells.2014.0078.
- García J, Manuel F, Doce Y, et al. Pulsatile flow in coronary bifurcations for different stenting techniques. *Proceedings of 10th World Congress on Computational Mechanics*. 2014. doi:10.5151/meceng-wccm2012-18404.
- Cho S, Kang TS, Kim J-S, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Optimal Stent Strategy in Left Main Coronary Bifurcation Stenting. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(13):1247-58. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.009.
- Nairouz R, Saad M, Elgendy IY, et al. Long-term outcomes of provisional stenting compared with a two-stent strategy for bifurcation lesions: a meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2017;103(18):1427-34. doi:10.1136/heartjnl-2016-310929.
- Pu J, Mintz G, Brilakis E, et al. In vivo characterization of coronary plaques: novel findings from comparing greyscale and virtual histology intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. *Eur Heart J*. 2011;33(3):372-83. doi:10.1093/eurheartj/ehz387.
- Araki M, Yonetsu T, Russo M, et al. Predictors for layered coronary plaques: an optical coherence tomography study. *J Thromb Thrombolysis*. 2020. doi:10.1007/s12399-020-02116-5.
- Migliori S, Chiastra C, Bologna M, et al. Application of an OCT-based 3D reconstruction framework to the hemodynamic assessment of an ulcerated coronary artery plaque. *Med Eng Phys*. 2020;78:74-81. doi:10.1016/j.medengphys.2019.12.006.
- Razavi MS, Shirani E, Kassab GH. Scaling Laws of Flow Rate, Vessel Blood Volume, Lengths, and Transit Times With Number of Capillaries. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:581. doi:10.3389/fphys.2018.00581.
- Lin T. Physiology of the circulation. In: C. Mowatt, T. Lin, T. Smith, C. Pincock ed, *Fundamentals of Anaesthesia*. 2nd ed. Cambridge/Cambridge University Press, 2016:315-43.
- Pappano A, Wier W. *Cardiovascular Physiology*. 10th edition. Elsevier, 2013. 305 p. (Mosby Physiology Monograph Series). ISBN 978-0-323-08697-4.
- Katritsis, D, Kaiktsis L, Chaniotis A, et al. Wall Shear Stress: Theoretical Considerations and Methods of Measurement. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2007;49(5):307-29. doi:10.1016/j.pcad.2006.11.001.
- Dhawan SS, Avati Nanjundappa RP, Branch JR, et al. Shear stress and plaque development. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(4):545-56. doi:10.1586/erc.10.28.
- Lu J, Yu J, Shi H. Feasibility Study of Computational Fluid Dynamics Simulation of Coronary Computed Tomography Angiography Based on Dual-Source Computed Tomography. *J Clin Med Res*. 2017;9(1):40-5. doi:10.14740/jocmr2623w.
- Gijsen F, Katagiri Y, Barlis P, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3421-33. doi:10.1093/eurheartj/ehz551.
- Kok AM, Molony DS, Timmins LH, et al. The influence of multidirectional shear stress on plaque progression and composition changes in human coronary arteries. *EuroIntervention*. 2019;15(8):692-9. doi:10.4244/EIJ-D-18-00529.
- Mahalingam A, Gawandalkar UU, Kini G, et al. Numerical analysis of the effect of turbulence transition on the hemodynamic parameters in human coronary arteries. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(3):208-20. doi:10.21037/cdt.2016.03.08.
- Thomas J, Winther S, Wilson R, Bettcher M. A novel approach to diagnosing coronary artery disease: acoustic detection of coronary turbulence. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;33(1):129-36. doi:10.1007/s10554-016-0970-5.
- Park J, Choi G, Chun E, et al. Computational fluid dynamic measures of wall shear stress are related to coronary lesion characteristics. *Heart*. 2016;102(20):1655-61. doi:10.1136/heartjnl-2016-309299.
- Starikov A, Xiong G, Min J. Wall shear stress calculated by computational fluid dynamics from coronary ct angiography images for identification and exclusion of lesion-specific ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):A1107. doi:10.1016/s0735-1097(15)61107-x.
- Sianos G, Sara J, Zaromytidou M, et al. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2092-102. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.073.
- Vozzi F, Campolo J, Cozzi L, et al. Computing of Low Shear Stress-Driven Endothelial Gene Network Involved in Early Stages of Atherosclerotic Process. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/5359830.
- Toggweiler S, Urbanek N, Schoenenberger AW, et al. Analysis of coronary bifurcations by intravascular ultrasound and virtual histology. *Atherosclerosis*. 2010;212:524-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.045.
- Thondapu V, Bourantas G, Foin N, et al. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J*. 2016;ehv689. doi:10.1093/eurheartj/ehv689.
- Morbideucci U, Kok A, Kwak B, et al. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thromb Haemost*. 2016;115(03):484-92. doi:10.1160/th15-07-0597.
- Li L, Dash D, Gai LY, et al. Intravascular Ultrasound Classification of Plaque in Angiographic True Bifurcation Lesions of the Left Main Coronary Artery. *Chin Med J* 2016;129:1538-43. doi:10.4103/0366-6999.184456.
- Gwon HC, Song YB, Pan M. The story of plaque shift and carina shift. *EuroIntervention*. 2015;11 Suppl V:V75-V77. doi:10.4244/EIJV11SVA16.
- Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: An intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation*. 2008;117:993-1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254.
- Vander Giessen AG, Wentze JJ, Meijboom WB, et al. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention*. 2009;4:654-61. doi:10.4244/eijv4i5a109.
- Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2010;121:2092-101. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901678.
- Costopoulos Ch, Timmins LH, Huang Y, et al. Impact of combined plaque structural stress and wall shear stress on coronary plaque progression, regression, and changes in composition. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1411-22. doi:10.1093/eurheartj/ehz132.
- Bajraktari A, Bytyçi I, Henein MY. The Relationship between Coronary Artery Wall Shear Strain and Plaque Morphology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(2):91. doi:10.3390/diagnostics10020091.
- Wang Y, Qiu J, Luo S, et al. High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis. *Regen Biomater*. 2016;3(4):257-67. doi:10.1093/rb/rbw021.
- Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*. 2006;113:2744-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590018.
- Van der Heiden K, Gijzen FJH, Narracott A, et al. The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair. *Cardiovasc Res*. 2013;99(2):269-75. doi:10.1093/cvr/cvt090.
- Koppa T, Cheng Q, Yahagi K et al. Thrombogenicity and Early Vascular Healing Response in Metallic Biodegradable Polymer-Based and Fully Bioabsorbable Drug-Eluting Stents. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(6). doi:10.1161/circinterventions.115.002427.
- Tenekecioglu E, Sotomi Y, Torii R, et al. Strut protrusion and shape impact on endothelial shear stress: insights from pre-clinical study comparing Mirage and Absorb bioresorbable scaffolds. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(9):1313-22. doi:10.1007/s10554-017-1124-0.
- Lamberti G, Soroush F, Smith A, et al. Adhesion patterns in the microvasculature are dependent on bifurcation angle. *Microvasc Res*. 2015;99:19-25. doi:10.1016/j.mvr.2015.02.004.
- Yazdani SK, Nakano M, Otsuka F, et al. Atheroma and coronary bifurcations: before and after stenting. *EuroIntervention*. 2010; 6 Suppl J: J24-J30. doi:10.4244/EIJV6SUPJA5.
- Burzotta F, Talarico GP, Trani C, et al. Frequency-domain optical coherence tomography findings in patients with bifurcated lesions undergoing provisional stenting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(5):547-55. doi:10.1093/ehjci/et231.
- Jenei C, Balogh E, Szabó GT, et al. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation. *Cardiol J*. 2016;23(4):365-73. doi:10.5603/CJ.a2016.0047.
- Ormiston JA, Webber B, Ubod B, et al. Coronary stent durability and fracture: an independent bench comparison of six contemporary designs using a repetitive bend test. *EuroIntervention*. 2015;10:1449-55. doi:10.4244/EIJY14M11_08.
- Hikichi Y, Umezumi M, Node K, et al. Reduction in incomplete stent apposition area caused by jailed struts after single stenting at left main bifurcation lesions: micro-CT analysis using a three-dimensional elastic bifurcated coronary model. *Cardiovasc Interv Ther*. 2017;32:12-7. doi:10.1007/s12928-016-0380-6.
- Williams AR, Koo BK, Gundert TJ, et al. Local hemodynamic changes caused by main branch stent implantation and subsequent virtual side branch balloon angioplasty in a representative coronary bifurcation. *J Appl Physiol*. 2010;109(2):532-40. doi:10.1152/japplphysiol.00086.2010.
- Zhong M, Tang B, Zhao Q, et al. Should kissing balloon inflation after main vessel stenting be routine in the one-stent approach? A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2018 Jun 27;13(6):e0197580. doi:10.1371/journal.pone.0197580.
- Burzotta F, Trani C. In bifurcation PCI, as in everyday life, the consequences of kissing may not always be the same. *EuroIntervention*. 2016;11(11):e1209-e1213. doi:10.4244/EIJV11I11A240.
- Sawaya FJ, Lefèvre T, Chevalier B, et al. Contemporary approach to coronary bifurcation lesion treatment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(18):1861-78. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.056.

-
50. Morris P, Gosling R, Rothman A et al. Double-Kissing Nanocrush for Bifurcation Lesions: Development, Bioengineering, Fluid Dynamics, and Initial Clinical Testing. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019. doi:10.1016/j.cjca.2019.08.037.
 51. Cai W, Chen L, Zhang L et al. Branch ostial optimization treatment and optimized provisional t-stenting with polymeric bioresorbable scaffolds. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12972. doi:10.1097/md.00000000000012972.
 52. Brindise MC, Chiastra C, Burzotta F, et al. Hemodynamics of Stent Implantation Procedures in Coronary Bifurcations: An In Vitro Study. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(3):542-53. doi:10.1007/s10439-016-1699-y.
 53. Katritsis DG, Theodorakakos A, Pantos I, et al. Flow patterns at stented coronary bifurcations: computational fluid dynamics analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):530-9. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968347.
 54. Rigatelli G, Zuin M, Nguyen T. Left main bifurcation stenting assessed by computational fluid dynamic: The impact on wall shear stress forces depends on both specific techniques and bifurcation angles. *Journal of Integrative Cardiology*. 2018;4(5). doi:10.15761/jic.1000259.
 55. Gogineni A, Ravigururajan TS. Flow Dynamics and Wall Shear Stresses in a Bifurcated Femoral Artery. *Journal of Biomedical Engineering and Medical Devices*. 2017;02(02). doi:10.4172/2475-7586.1000130.
 56. Sun Z, Chaichana T. An investigation of correlation between left coronary bifurcation angle and hemodynamic changes in coronary stenosis by coronary computed tomography angiography-derived computational fluid dynamics. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2017;7(5):537-48. doi:10.21037/qims.2017.10.03.
 57. Chiastra C, Iannaccone F, Grundeken MJ, et al. Coronary fractional flow reserve measurements of a stenosed side branch: a computational study investigating the influence of the bifurcation angle. *Biomedical Engineering Online*. 2016;15(1):91. doi:10.1186/s12938-016-0211-0.
 58. Barlis P, Poon EK, Thondapu V, et al. Reversal of flow between serial bifurcation lesions: insights from computational fluid dynamic analysis in a population-based phantom model. *EuroIntervention*. 2015;11(5):e1-e3. doi:10.4244/EIJV11I5A111.
 59. Kassab GS. Network Analysis of Coronary Circulation: II. Pulsatile Flow. In: *Coronary Circulation*. Springer, Cham. 2019;363-452. doi:10.1007/978-3-030-14819-5_6.
 60. Malota Z, Glowacki J, Sadowski W, et al. Numerical analysis of the impact of flow rate, heart rate, vessel geometry, and degree of stenosis on coronary hemodynamic indices. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12872-018-0865-6.
-

Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса.**Резолюция совета экспертов**Терещенко С.Н.^{1,2}, Шестакова М.В.³, Агеев Ф.Т.¹, Галстян Г.Р.³, Галевич А.С.⁴, Глезер М.Г.⁵, Жиров И.В.^{1,2}, Карпов Ю.А.¹, Кобалава Ж.Д.⁶, Мацкеплишвили С.Т.⁷**Ключевые слова:** сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, исследование DAPA-HF, дапаглифлозин.*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
izhirov@mail.ru**Отношения и деятельность.** Совет Экспертов прошел при поддержке компании АстраЗенека.¹ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр эндокринологии Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁶ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России, Москва; ⁷Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Шестакова М.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, и.о. директора, ORCID: 0000-0002-5057-127X, Агеев Ф.Т. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Галстян Г.Р. — д.м.н., профессор, и.о. директора, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Галевич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Глезер М.Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Жиров И.В.* — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4066-2661, Карпов Ю.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, г.н.с., ORCID: 0000-0003-1480-0458, Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Мацкеплишвили С.Т. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-5670-167X.

KCCQ — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, NNT — number need to treat, число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения события, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New York Heart Association, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонист рецепторов к ангиотензину II, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, БАБ — β-адреноблокатор, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Рукопись получена 15.05.2020**Рецензия получена** 22.05.2020**Принята к публикации** 25.05.2020**Для цитирования:** Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т., Галстян Г.Р., Галевич А.С., Глезер М.Г., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Мацкеплишвили С.Т. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3919. doi:10.15829/1560-4071-2020-3919**Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement**Tereshchenko S.N.^{1,2}, Shestakova M.V.³, Ageev F.T.¹, Galstyan G.R.³, Galyavich A.S.⁴, Glezer M.G.⁵, Zhirov I.V.^{1,2}, Karpov Yu.A.¹, Kobalava Zh.D.⁶, Matskeplishvili S.T.⁷**Key words:** heart failure with reduced ejection fraction, DAPA-HF trial, dapagliflozin.**Relationships and Activities.** The Council of Experts was supported by AstraZeneca.¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Moscow; ³National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow; ⁴Kazan State Medical University, Kazan; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁶Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁷Medical Research and Educational Center. Moscow State University, Moscow, Russia.

Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Shestakova M.V. ORCID: 0000-0002-5057-127X, Ageev F.T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Galstyan G.R.

ORCID: 0000-0001-6581-4521, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Glezer M.G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Zhirov I.V.* ORCID: 0000-0002-4066-2661, Karpov Yu.A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Kobalava Zh.D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Matskeplishvili S.T. ORCID: 0000-0002-5670-167X.

Received: 15.05.2020 **Revision Received:** 22.05.2020 **Accepted:** 25.05.2020**For citation:** Tereshchenko S.N., Shestakova M.V., Ageev F.T., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Glezer M.G., Zhirov I.V., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Matskeplishvili S.T. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3919. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3919

В ноябре 2019г в Москве состоялось совещание совета экспертов, на котором обсуждались результаты клинического исследования DAPA-HF, посвященного оценке эффективности дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка [1-3].

Дапаглифлозин относится к группе ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), применяется для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа и для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска [4]. Эффективность дапаглифлозина в отношении снижения риска госпитализаций по причине ХСН у пациентов с СД 2 типа была установлена в клиническом исследовании DECLARE TIMI 58. DAPA-HF является первым клиническим исследованием, в котором дапаглифлозин, препарат группы иНГЛТ-2, назначался не с целью коррекции СД, а для лечения ХСНнФВ, для которой существует высокая потребность в новых эффективных средствах лечения.

На совещании обсуждались вопросы, касающиеся актуальных проблем лечения пациентов с ХСН, а также результаты исследования DAPA-HF, посвященного изучению эффектов дапаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и события, характеризующие ухудшение течения СН у пациентов с ХСНнФВ [1-3].

1. Сердечная недостаточность в России и в мире

Распространённость СН со сниженной фракцией выброса

Согласно одному из определений сердечная недостаточность является клиническим синдромом, характеризующимся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки ног и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. Примерно половина пациентов с ХСН характеризуется сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% [5]. Пациенты со сниженной ФВЛЖ характеризуются более плохим прогнозом течения заболевания в сравнении с пациентами с нормальной фракцией выброса [6]. В целом, на данный момент не существует терапии, излечивающей ХСН. В прошлом, по результатам Фрамингемского исследования, годовичная летальность таких пациентов составляла ~20-30%,

5-летняя — ~50% [7]. ХСН преимущественно наблюдается у пожилых. Так, у взрослых до 70 лет её распространенность составляет порядка 1-2%, среди лиц старше 70 лет распространённость ХСН возрастает до 10% и более. С учетом постепенного “старения” населения в будущем ожидается лишь увеличение численности пациентов с ХСН, которых по некоторым расчетам в мире насчитывается не менее 23 млн человек [7, 8].

В Российской Федерации (РФ) по последним данным распространенность ХСН составляет ~10%, при этом до 4,1% приходится на III-IV функциональные классы (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA). С учетом современной демографической ситуации в РФ ожидается, что численность пациентов с ХСН может составлять ~15 млн человек. Следует отметить, что ~65% пациентов с ХСН старше 60 лет, средний возраст пациента с ХСН составляет 72,8±11,9 года. Среди пациентов с ХСН доминируют женщины, на которых приходится ~72% всех страдающих ХСН. Доля пациентов со сниженной ФВЛЖ среди всех пациентов с ХСН в РФ по последним данным может составлять от 26 до 46% в зависимости от рассматриваемой популяции [5].

Стандартная терапия и ее ограничения

Современные подходы к лечению ХСН направлены на достижение следующих целей: профилактика развития ХСН, предотвращение трансформации бессимптомной в симптомную ХСН, устранение симптомов ХСН, замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды), улучшение качества жизни пациентов, уменьшение количества госпитализаций и улучшение прогноза [5]. Для достижения этих целей пациентам назначается комбинированная терапия, представленная следующими основными классами препаратов: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА), β-адреноблокаторами (БАБ), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибитором ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), диуретиками. К особенностям терапии ХСН можно отнести необходимость титрации дозы почти всех применяемых групп препаратов и контроль за состоянием пациента с целью коррекции принимаемых доз. К самым распространенным побочным эффектам, возникающим на фоне стандартной терапии ХСН, можно отнести гипотонию (иАПФ, АРА, АРНИ, БАБ, диуретики), брадикардию (БАБ), гиповолемию (диуретики), гинекомастию или аменорею (спиронолактон), гиперкалиемию (иАПФ, АРНИ, АМКР). Возникновение нежелательных явлений устраняется временной отменой препаратов или сни-

жением их дозы, что может негативно сказаться на прогнозе таких пациентов [5]. Важно отметить распространенность негативного влияния препаратов для лечения ХСН на функцию почек, т.к. наличие сниженной функции почек является одним из важнейших факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН наравне с тяжестью ХСН и ФВЛЖ [5].

Эффективность современных подходов к лечению ХСН в РФ характеризуется следующими цифрами: в течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируется 31% пациентов, в течение 90 дней еще повторно госпитализируется 11%, к 180-му дню — еще 11%, в целом, в течение года повторно госпитализируются ~60% пациентов [9]. Данные исследований 2000-х годов свидетельствовали, что годовичная летальность пациентов с ХСН составляла от 6 до 12% [5]. По последним данным, общая смертность пациентов с ХСН в РФ составляет ~6%, что выше популяционной в 10 раз (отношение шансов (ОШ)=10,1, $p<0,0001$) [5]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I-II ФК составляет ~7,8 года, среди пациентов с ХСН III-IV ФК средняя продолжительность жизни — 4,8 года. Смертность пациентов с клинически выраженной ХСН составляет ~12% в год [10].

2. Механизм действия иНГЛТ-2

Механизм действия данной группы препаратов связан с блокадой натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2). НГЛТ-2 экспрессируется в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона и отвечает за реабсорбцию глюкозы из просвета почечных канальцев. У пациентов с СД 2 типа реабсорбция глюкозы продолжается, несмотря на гипергликемию. Дапаглифлозин является лекарственным препаратом из группы иНГЛТ-2 и ранее предназначался лишь для лечения СД 2 типа в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Дапаглифлозин уменьшает реабсорбцию глюкозы, повышает её выделение с мочой, что ведет к снижению концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Дапаглифлозин не оказывает влияния на продукцию эндогенной глюкозы в ответ на вызванную им гипогликемию. Применение сопровождается слабым диуретическим и транзиторным натрийуретическим эффектами [4].

Благоприятное влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему и почки могут быть объяснены как глюкозурией (отрицательный баланс калорий, снижение объема жировой ткани, включая эпикардальный жир, уменьшение глюкозотоксичности, снижение концентрации маркеров воспаления и фиброза в плазме, урикозурии, сдвига кардиоренального метаболизма от окисления жирных кислот и глюкозы к использованию кетонных тел), так и натрийурезом (уменьшение объема плазмы, пред- и постнагрузки

на сердце, снижение артериального давления и жесткости артериальной стенки, восстановление тубулогломерулярной обратной связи, уменьшение интрагломерулярного давления и клубочковой гиперfiltrации) [11].

3. Дизайн исследования

В исследовании DAPA-HF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124) сравнивали эффективность дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов со стабильным течением ХСНнФВ в дополнение к стандартной комбинированной терапии заболевания, при этом диагноз СД имели лишь 42% участников. В исследовании приняли участие 4744 пациента с медианой наблюдения 18,2 мес. (диапазон 0-27,8 мес.) [1-3].

В исследование включались пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным не менее 2 мес. назад документированным диагнозом симптоматической СНнФВ (ФК NYHA II-IV), ФВЛЖ $\leq 40\%$, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >600 пг/мл (или в случае госпитализации по поводу СН в течение предыдущих 12 мес. NT-proBNP ≥ 400 пг/мл), пациенты должны были получать базовую стандартную терапию ХСНнФВ. Основные критерии исключения — СД 1 типа, симптомы гипотонии или систолическое артериальное давление <95 мм рт.ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин/1,73 м².

Из наиболее важных характеристик участников исследования DAPA-HF можно отметить, что средний возраст участников составил 66 лет, участники из восточной Европы и России составили 33,8% от всей популяции, 68% участников имели II ФК, 32% — III ФК и 1% — IV ФК, средний уровень ФВЛЖ составил 31%, медиана уровня NT-proBNP составила 1437 пг/мл, среднее систолическое/диастолическое артериальное давление — 122/74 мм рт.ст., ишемическая этиология СН имела у 56% участников. Из сопутствующих заболеваний преобладала артериальная гипертензия (74% участников), инфаркт миокарда (44%) и СД 2 типа (42%). Фибрилляцию предсердий в анамнезе имели ~40% участников. Средняя расчетная СКФ (pСКФ) составила 66 мл/мин/1,73 м², доля участников с pСКФ <60 мл/мин/1,73 м² составила 41%. Распределение пациентов в зависимости от базовой терапии приведено в таблице 1 [1].

Характеристики пациентов, принявших участие в исследовании DAPA-HF близки характеристикам пациентов в РФ. Отличия наблюдаются при сравнении фоновой терапии: в исследовании DAPA-HF частота назначения БАБ составила 96%, АМКР — 71%, в российской клинической практике частота назначения этих препаратов несколько ниже — 65% и 19,3%, соответственно, однако необходимо отметить, что отечественные данные касаются лишь пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA [5].



**Оберегая
сердца**
Бесшовная помощь

Бесшовная помощь –

это комплекс мер по плавному и безопасному переводу пациента с ХСН из стационара домой и сопровождению на амбулаторном этапе¹

**>10
000
000**

В Российской Федерации
более 10 млн
пациентов с ХСН²



Каждый третий
в течение года
попадает в стационар
с декомпенсацией ХСН³

После первой госпитализации по поводу ХСН погибает⁴:

10%



в течение 30
дней – каждый
10 пациент

20%



в течение года –
каждый
5 пациент

50%



в течение 5 лет –
каждый
2 пациент

Компоненты бесшовной помощи:^{5,6}



ведение пациента мультидисциплинарной командой специалистов в условиях стационара



оценка качества оказания медицинской помощи



обучение пациента и его родственников



сопровождение пациента на амбулаторном этапе (телефонные контакты, регулярные визиты в клинику, дневной стационар)



программы реабилитации и психосоциальная поддержка

Бесшовная помощь обеспечивает:^{5,6}

1

более высокую
приверженность
к терапии

2

снижение риска
повторных
госпитализаций

3

снижение
смертности
после выписки

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность 1. Henriksen K et al. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume1: Research Findings), 2005 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13 3. Eur J Heart Fail. 2013 Jul;15(7):808-17 4. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15;62(16):e147-239 5. Eur Heart J. 2016, 37: 2129-2200 6. Wien Klin Wochenschr. 2017; 129(23): 869–878.

ОТН-RU-6953 Дата одобрения: 09.04.2020 Дата истечения: 08.04.2022

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
30 этаж Бизнес-центр «ОКО».

Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98

www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru



В целом, ценность результатов исследования DAPA-HF обусловлена достаточной репрезентативностью исследованной популяции по отношению к пациентам из многих регионов мира, в т.ч. РФ.

Первичная конечная точка оценки эффективности была комбинированной и включала госпитализацию по поводу СН, обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть по сердечно-сосудистым причинам. Ключевая вторичная конечная точка включала госпитализацию по поводу СН и/или сердечно-сосудистую смерть, дополнительные вторичные точки: общее количество госпитализаций в связи с СН, включая повторные, и сердечно-сосудистая смерть, изменение баллов по шкале общей оценки симптомов специализированного опросника — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), снижение функции почек (определяемое как стойкое уменьшение рСКФ

на 50% и более или терминальная почечная недостаточность или почечная смерть), а также смерть по любым причинам [2].

4. Основные результаты

Оценка эффективности

По результатам исследования DAPA-HF было установлено, что события комбинированной первичной конечной точки фиксировались в группе принимавших дапаглифлозин статистически значимо реже: у 16,3% (386 человек) vs 21,2% (502 человека), отношение рисков (ОР) составило 0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) (0,65-0,85; $P<0,001$) или снижение риска наступления конечной точки на 26%. Число пациентов, которым необходимо назначить дапаглифлозин для предотвращения одного любого события NNT составило 21 человек за период исследования, 95% ДИ (15-38) (табл. 2).

Количество событий отдельных компонентов первичной конечной точки эффективности также было

Таблица 1

Статистика приема стандартной терапии пациентами исследования DAPA-HF

Препарат/комбинация препаратов	Частота приема
Диуретики, %	93
иАПФ, %	56
АРА, %	28
иАПФ или АРА или АРНИ, %	94
БАБ, %	96
АМКР, %	71
Сердечные гликозиды, %	19
Ивабрадин, %	5
Сердечная ресинхронизирующая терапия, %	7
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, %	26

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β -адреноблокаторы, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибиторы.

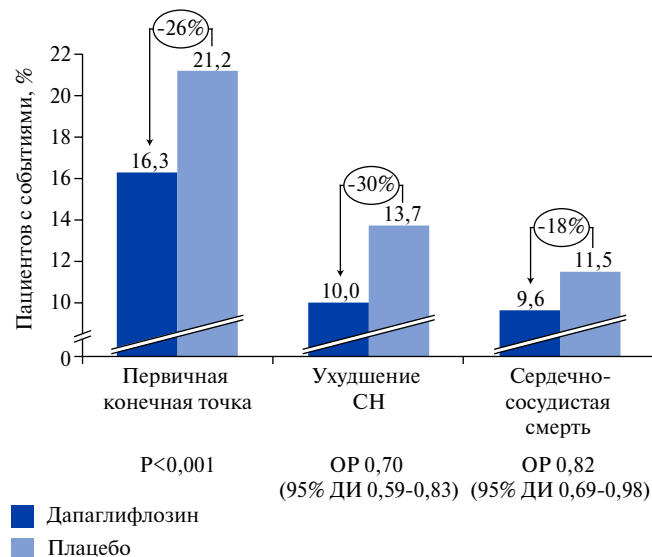


Рис. 1. Основные результаты исследования DAPA-HF.

Таблица 2

Основные показатели эффективности в исследовании DAPA HF

События	Дапаглифлозин (N=2373), n (%)	Плацебо (N=2371), n (%)	Отношение рисков	Значение p
Первичная комбинированная точка	386 (16,3)	502 (21,2)	0,74 (0,65-0,85)	<0,001
Госпитализация или неотложное обращение по поводу СН	237 (10,0)	326 (13,7)	0,70 (0,59-0,83)	Не применимо
Госпитализация по причине СН	231 (9,7)	318 (13,4)	0,70 (0,59-0,83)	Не применимо
Неотложное обращение по поводу СН	10 (0,4)	23 (1,0)	0,43 (0,20-0,90)	Не применимо
Сердечно-сосудистая смерть	227 (9,6)	273 (11,5)	0,82 (0,69-0,98)	Не применимо
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН	382 (16,1)	495 (20,9)	0,75 (0,65-0,85)	<0,001
Общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей	567	742	0,75 (0,65-0,88)	<0,001
Ухудшение функции почек	28 (1,2)	39 (1,6)	0,71 (0,44-1,16)	Не применимо
Смерть от всех причин	276 (11,6)	329 (13,9)	0,83 (0,71-0,97)	Не применимо

Таблица 3

Доля пациентов с изменениями на ≥ 5 баллов по шкале общей оценки симптомов КССС от исходных значений за 8 месяцев терапии в исследовании DAPA HF

Терапия	Дапаглифлозин	Плацебо	Отношение шансов (95% ДИ), p
Улучшение на ≥ 5 баллов	58%	51%	1,15 (1,08-1,23), p<0,001
Ухудшение на ≥ 5 баллов	25%	33%	0,84 (0,78-0,90), p<0,001

Таблица 4

Основные результаты оценки безопасности в исследовании DAPA HF

Нежелательные явления	Дапаглифлозин (N=2368), n (%)	Плацебо (N=2368), n (%)	Значение p
Прекращение приема из-за нежелательного явления	111 (4,7)	116/2368 (4,9)	0,79
Гиповолемия	178 (7,5)	162/2368 (6,8)	0,40
Нежелательные явления со стороны почек	153 (6,5)	170/2368 (7,2)	0,36
Переломы	49 (2,1)	12/2368 (0,5)	1,00
Ампутации	13 (0,5)	12/2368 (0,5)	1,00
Значимые гипогликемии*	4 (0,2)	4 (0,2)	Не применимо
Диабетический кетоацидоз	3 (0,1)	0	Не применимо
Гангрена Фурнье	0	1 (<0,1)	Не применимо

Примечание: * — значимые гипогликемии определялись как гипогликемии, требующие посторонней помощи для активного введения углеводов или глюкагона или для других корректирующих действий.

ниже в группе дапаглифлозина: количество госпитализаций или неотложных обращений по поводу СН в группе дапаглифлозина 237 (10,0%) vs 326 (13,7%) в группе плацебо, ОР составило 0,70, 95% ДИ (0,59-0,83). Смерть от сердечно-сосудистых причин зафиксирована у 227 пациентов (9,6%) в группе дапаглифлозина и у 273 (11,5%) пациентов в группе плацебо ОР 0,82, 95% ДИ (0,69-0,98) или снижение относительного риска на 18% [2] (рис. 1).

Результаты оценки вторичных конечных точек эффективности были следующими: число умерших от сердечно-сосудистых причин или госпитализированных в связи с СН в группе дапаглифлозина было статистически значимо ниже, чем в группе плацебо — ОР 0,75, 95% ДИ (0,65-0,85; P<0,001), снижение относительного риска на 25%. Число умерших от любых причин в группе дапаглифлозина было меньшим, чем в группе плацебо — ОР 0,83, 95% ДИ (0,71-0,97) или снижение на 17%. Различий в ухудшении функционирования почек зафиксировано не было — ОР 0,71, 95% ДИ (0,44-1,16) [2].

Изменение симптомов и качества жизни на фоне терапии также является важным критерием эффективности назначаемой терапии. В исследовании DAPA-HF изменения частоты и тяжести таких симптомов, как отеки, одышка, утомляемость, ортопноэ, оценивались исходно и через 8 мес. терапии при помощи Канзасского опросника для больных кардиомиопатией. Среднее изменение по шкале общей оценки симптомов в группе дапаглифлозина составило 6,1 (клинически значимым считается улучшение, на 5 баллов и более), в то время как в группе плацебо среднее изменение составило 3,3 балла. Таким образом, назна-

чение дапаглифлозина в среднем приводило к клинически значимому снижению выраженности симптомов СН, в то время как на фоне плацебо среднее значение изменения не достигло клинической значимости. Число участников из группы дапаглифлозина, достигших клинически значимого улучшения симптомов СН, составило 58,3% в сравнении с 50,9% в группе плацебо (ОШ 1,15, 95% ДИ (1,08-1,23)), а число участников с клинически значимым ухудшением симптоматики СН в группе дапаглифлозина напротив, было меньшим: 25,3% в сравнении с 32,9% (ОШ 0,84, 95% ДИ (0,78-0,90)) [2] (табл. 3).

Анализ эффективности в заранее запланированных подгруппах свидетельствует, что эффективность дапаглифлозина не зависела ни от возраста участников (участники старше или моложе 65 лет), расовой принадлежности (европеоиды или азиаты), степени снижения фракции выброса, уровня NT-proBNP, наличия или отсутствия антагонистов минералокортикоидных рецепторов в составе стандартной терапии, наличия или отсутствия сопутствующего СД 2 типа, этиологии СН (ишемическая или неишемическая), индекса массы тела (более или менее 30), а также уровня рСКФ (более или менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Оценка безопасности

Результаты оценки безопасности свидетельствуют, что большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо были сопоставимы (статистически значимые различия отсутствуют), включая такие нежелательные явления, как гиповолемия, переломы конечностей, ампутация конечностей, значимая гипогликемия и диабетический кетоацидоз. Число

случаев гипогликемии составило по 4 случая в каждой из групп (по 0,2%), диабетический кетоацидоз наблюдался у 3 участников из группы дапаглифлозина (0,1%). Перечисленные нежелательные явления наблюдались лишь у пациентов с СД. Серьезные нежелательные явления со стороны почек в группе дапаглифлозина наблюдались статистически значимо реже, чем в группе плацебо (38 (1,6%) и 65 (2,7%), $p=0,009$) [2] (табл. 4).

Заключение

Таким образом, в ходе крупного международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DAPA-HF, с участием пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВЛЖ, риск событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация или обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин) был ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо.

Каждое из событий комбинированной конечной точки наблюдалось реже в группе дапаглифлозина, так же, как и общее количество госпитализаций по причине СН и смертей от сердечно-сосудистых причин.

Применение дапаглифлозина привело к уменьшению симптомов СН, которое оценивалось с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией.

Наблюдаемые эффекты были существенными и клинически значимыми, и отмечались на фоне подобранной комбинированной стандартной терапии независимо от наличия СД 2 типа.

Профиль безопасности препарата был сопоставим с плацебо.

Подводя итоги, можно заключить, что благодаря эффекту на прогноз и симптоматику у пациентов с ХСНнФВ, благоприятному профилю безопасности и удобству применения (прием 1 раз/сут. и отсутствие необходимости титрации дозы) дапаглифлозин может быть рассмотрен в качестве дополнения к стандартной терапии ХСНнФВ с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения прогноза выживаемости и снижения числа будущих госпитализаций в связи с СН.

В настоящее время подана заявка на регистрацию нового показания для назначения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в РФ, Европе и США. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США приняло решение о приоритетном рассмотрении дапаглифлозина для снижения риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СНнФВ [12].

До момента регистрации нового показания члены Совета Экспертов считают целесообразным назначение дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз/сут. в рамках зарегистрированных показаний пациентам с диагностированным СД 2 типа со скоростью клубочковой фильтрации выше 45 мл/мин/1,73 м² и сопутствующей ХСНнФВ [4, 13].

Отношения и деятельность. Совет Экспертов прошел при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11). doi:10.1002/ehfj.1548.
- McMurray JJV, Solomon S, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2019;141:90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
- FARXIGA® (dapagliflozin) [Prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; ЛП-002596.24.12.2019. (In Russ.) "Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 24.12.2019".
- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikvarski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(8):891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265.
- Orso F, Fabbrì G, Maggioni AP. Epidemiology of heart failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. doi:10.1007/164_2016_74.
- Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Register of hospitalized patients with circulatory decompensation (register of Pavlovsk hospital). Report. 2. The clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with circulatory decompensation. *Heart failure journal*. 2014;15:2:67-75. (In Russ.) Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал сердечная недостаточность. 2014;15:2:67-75.
- Mareev VY, Gerasimova VV, Gorynova TV, et al. Factors determining the prognosis for chronic heart failure: the role of the width and morphology of the QRS complex. *Heart failure journal*. 2012;13:5:255-66. (In Russ.) Мареєв Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал сердечная недостаточность. Общероссийская общественная организация Общество специалистов по сердечной. 2012;13:5:255-66.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887. Epub 2016 Jul 28.
- The American Journal of Managed Care. FDA Grants Dapagliflozin Priority Review for Heart Failure, Even for Those Without Diabetes. 2020. <https://www.ajmc.com/newsroom/fda-grants-dapagliflozin-priority-review-for-heart-failure-even-for-those-without-diabetes> (дата обращения 27.04.2020).
- Standards of specialized diabetes care. Ed. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th Edition; 2019. Moscow: UP PRINT, 2019. ISBN: 978-5-91487-136-6. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2019. ISBN: 978-5-91487-136-6. doi:10.14341/DM221S1.

2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий

Авторы/члены Рабочей группы: François Mach* (Председатель) (Швейцария), Colin Baigent* (Председатель) (Великобритания), Alberico L. Catapano¹* (Председатель) (Италия), Konstantinos S. Koskinas (Швейцария), Manuela Casula¹ (Италия), Lina Badimon (Испания), M. John Chapman¹ (Франция), Guy G. De Backer (Бельгия), Victoria Delgado (Нидерланды), Brian A. Ference (Великобритания), Ian M. Graham (Ирландия), Alison Halliday (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Borislava Mihaylova (Великобритания), Terje R. Pedersen (Норвегия), Gabriele Riccardi¹ (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Marc S. Sabatine (США), Marja-Riitta Taskinen¹ (Финляндия), Lale Tokgozoglu¹ (Турция), Olov Wiklund¹ (Швеция)

Рецензенты: Christian Mueller (Координатор от ESC) (Швейцария), Heinz Drexel (Координатор от EAS) (Австрия), Victor Aboyans (Франция), Alberto Corsini¹ (Италия), Wolfram Doehner (Германия), Michel Farnier (Франция), Bruna Gigante (Швеция), Meral Kayikcioglu¹ (Турция), Goran Krstacic (Хорватия), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Basil S. Lewis (Израиль), Josep Masip (Испания), Philippe Moulin¹ (Франция), Steffen Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Xavier Pintó¹ (Испания), Lorenz Räber (Швейцария), Kausik K. Ray¹ (Великобритания), Željko Reiner¹ (Хорватия), Walter F. Riesen (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Jean-Paul Schmid (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Erik Stroes¹ (Нидерланды), Isabella Sudano (Швейцария), Alexandros D. Tselepis¹ (Греция), Margus Viigimaa¹ (Эстония), Cecile Vindis (Франция), Alexander Vonbank (Австрия), Michal Vrablik¹ (Чешская Республика), Mislav Vrsalovic (Хорватия), José Luis Zamorano Gomez (Испания), Jean-Philippe Collet (координатор КГП от ESC) (Франция)

Формы конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих Рекомендаций, доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Для получения Дополнительных данных, включая справочную информацию и подробное обсуждение данных, которые послужили основой для Рекомендаций, см. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>

Три Председателя внесли равный вклад в создание данного документа.

*Адреса для переписки: François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, 4 Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva, Switzerland. Tel: +41 223 727 192, Fax: +41 223 727 229, E-mail: francois.mach@hcuge.ch. Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom. Tel: +44 1865 743 741, Fax: +44 1865 743 985, E-mail: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk. Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS, Milan, Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it.

Комитет ESC по практическим руководствам, рецензенты из Национальных кардиологических обществ и Авторы/члены Рабочей группы: перечислены в Приложении.

¹Представляет EAS.

Подразделения ESC, участвовавшие в разработке этого документа:

Ассоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Советы: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Рабочие группы: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

Содержание данных Рекомендаций ESC было опубликовано только для личного и образовательного использования. Коммерческое использование не разрешено. Никакая часть Рекомендаций не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного разрешения ESC. Разрешение можно получить после подачи письменного запроса в издательство Oxford University Press, издателю *European Heart Journal* как стороне, уполномо-

ченной выдавать такие разрешения от имени ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC/EAS отражают точку зрения ESC и EAS и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющих доказательную базу на момент публикации. ESC и EAS не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, расхождений и/или двусмысленностей между Рекомендациями ESC/EAS и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинские работники в полной мере могут применять Рекомендации ESC/EAS в клинической практике при принятии решений, а также при определении и осуществлении профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий; тем не менее, Рекомендации ESC/EAS никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников в плане принятия соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и при непосредственном взаимодействии с ним и/или в случае необходимости с попечителем пациента. Рекомендации ESC/EAS не освобождают медицинских работников от полного и тщательного изучения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами здравоохранения, необходимых чтобы вести каждого пациента с учетом научно обоснованных данных в соответствии со своими этическими и профессиональными обязательствами. В обязанности медицинского работника также входит проверка действующих правил и положений, касающихся лекарств и медицинских изделий, на момент их назначения.

©Европейское общество кардиологов и Европейское общество по изучению атеросклероза 2019. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826
doi:10.15829/1560-4071-2020-3826

Ключевые слова: рекомендации, дислипидемии, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, аполипопротеин В, липопротеин(а), остатки липопротеинов, общий сердечно-сосудистый риск, лечение (образ жизни), лечение (лекарства), лечение (приверженность), липопротеины очень низкой плотности, семейная гиперхолестеринемия.

Рецензенты: Большакова О.О., д.м.н., зав. НИЛ клинических исследований и доказательной медицины ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Ежов М.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела про-

блем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ Минздрава России, Президент Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА).

Оригинальная публикация: European Heart Journal. 2020;41:111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

Адаптированный перевод на русский язык: Российское кардиологическое общество.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3826
doi:10.15829/1560-4071-2020-3826

remnants, total cardiovascular risk, treatment, (lifestyle), treatment (drugs), treatment (adherence), very low-density lipoproteins, familial hypercholesterolaemia.

Key words: Guidelines, dyslipidaemias, cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, apolipoprotein B, lipoprotein(a), lipoprotein

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	125
1. Преамбула.....	126
2. Введение.....	127
2.1. Что нового в Рекомендациях 2019?.....	128
3. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?	128
3.1. Определение и обоснование	128
3.2. Разработка Рекомендаций объединенной рабочей группы по лечению дислипидемий	128
4. Общий сердечно-сосудистый риск	128
4.1. Определение общего сердечно-сосудистого риска.....	128
4.1.1. Обоснование оценки общего ССР	128
4.1.2. Как использовать шкалы оценки риска.....	134
4.2. Уровни риска.....	135
4.2.1. Значение неинвазивных визуализирующих методов для оценки общего риска развития ССЗ	136
4.2.2. Стратегии терапии, основанные на оценке риска.....	138
5. Липиды и липопротеины.....	138
5.1. Биологическая роль липидов и липопротеинов.....	138
5.2. Роль липидов и липопротеинов в патофизиологии атеросклероза	138
5.3. Доказательства причинной связи липидов и липопротеинов с риском ССЗ атеросклеротического генеза	139
5.3.1. ЛНП и риск атеросклероза.....	139
5.3.2. Липопротеины, богатые ТГ, и риск атеросклероза	140
5.3.3. ЛВЛП и риск атеросклероза.....	140
5.3.4. Лп(а) и риск атеросклероза.....	140
5.4. Лабораторное определение уровней липидов и липопротеинов.....	141
5.4.1. Определение липопротеинов	141
5.4.2. Определение липидов.....	141
5.4.3. Натощак или не натощак?.....	142
5.5. Рекомендации по определению липидов и липопротеинов с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза.....	142
6. Терапевтические мишени и цели	143
7. Изменения образа жизни, направленные на улучшение липидного профиля плазмы	145
7.1. Влияние образа жизни на уровень ОХС и ХС ЛНП	147
7.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов	148

7.3. Влияние образа жизни на уровень ХС ЛВП	148
7.4. Рекомендации по модификации образа жизни, способствующие улучшению липидного профиля плазмы	148
7.4.1. Масса тела и физическая активность	149
7.4.2. Пищевые жиры	149
7.4.3. Пищевые волокна и углеводы	149
7.4.4. Алкоголь	150
7.4.5. Курение	150
7.5. Пищевые добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемий	150
7.5.1. Фитостеролы	150
7.5.2. Монаколин и красный дрожжевой рис	150
7.5.3. Пищевые волокна	150
7.5.4. Соя	151
7.5.5. Поликозанол и берберин	151
7.5.6. N-3 ненасыщенные жирные кислоты	151
8. Лекарственные препараты для коррекции дислипидемий	151
8.1. Статины	151
8.1.1. Механизм действия	151
8.1.2. Влияние на липиды	151
8.1.2.1. ХС ЛНП	151
8.1.2.2. ТГ	151
8.1.2.3. ХС ЛВП	152
8.1.2.4. Лп(а)	152
8.1.3. Другие эффекты статинов	152
8.1.3.1. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность	152
8.1.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия статинов	153
8.1.4.1. Побочные действия на мускулатуру	153
8.1.4.2. Нежелательное действие на печень	154
8.1.4.3. Повышенный риск развития СД	154
8.1.4.4. Повышенный риск геморрагических инсультов	154
8.1.4.5. Нежелательное действие на функцию почек	154
8.1.4.6. Лекарственные взаимодействия	154
8.2. Ингибиторы всасывания холестерина	155
8.2.1. Механизм действия	155
8.2.2. Влияние на липиды	155
8.2.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность	155
8.2.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия	156
8.3. Секвестранты желчных кислот	156
8.3.1. Механизм действия	156
8.3.2. Влияние на липиды	156
8.3.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность	156
8.3.4. Нежелательные явления и лекарственные взаимодействия	156
8.4. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9	156
8.4.1. Механизм действия	156
8.4.2. Влияние на липиды	157
8.4.2.1. ХС ЛНП	157
8.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП	157
8.4.2.3. Лп(а)	157
8.4.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность	157
8.4.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия	158
8.5. Ломитапид	158
8.6. Мипомерсен	159
8.7. Фибраты	159
8.7.1. Механизм действия	159
8.7.2. Влияние на липиды	159
8.7.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность	159
8.7.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия	160
8.8. n-3 жирные кислоты	160
8.8.1. Механизм действия	160
8.8.2. Влияние на липиды	160
8.8.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность	160
8.8.4. Безопасность и лекарственные взаимодействия	161
8.9. Никотиновая кислота	161
8.10. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС	161
8.11. Дальнейшие перспективы	162
8.11.1. Новые подходы к снижению ХС ЛНП	162
8.11.2. Новые подходы к снижению уровня липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов	162
8.11.3. Новые подходы к повышению уровня ХС ЛВП	162

8.11.4. Новые подходы к снижению уровня липопротеина(а).....	162
8.12. Терапевтические стратегии контроля ХС плазмы	163
8.13. Терапевтические стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы	163
9. Ведение пациентов с дислипидемиями в различных клинических ситуациях	166
9.1. Семейные дислипидемии.....	166
9.1.1. Смешанная семейная гиперлипидемия	166
9.1.2. Семейная гиперхолестеринемия	166
9.1.2.1. Гетерозиготная СГХС.....	166
9.1.2.2. Гомозиготная СГХС.....	168
9.1.2.3. СГХС у детей	168
9.1.3. Семейная дисбеталипопротеинемия.....	169
9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии.....	169
9.1.4.1. Мероприятия, направленные на предупреждение острого панкреатита при выраженной гипертриглицеридемии....	170
9.1.5. Другие генетически обусловленные нарушения метаболизма липопротеинов.....	170
9.2. Женщины	170
9.2.1. Статины для первичной и вторичной профилактики.....	170
9.2.2. Гиполипидемическая терапия другими препаратами.....	171
9.2.3. Гормональная терапия.....	171
9.3. Пожилые пациенты	171
9.3.1. Статины для первичной и вторичной профилактики.....	171
9.3.2. Нежелательные явления, лекарственные взаимодействия и приверженность	171
9.4. Сахарный диабет и метаболический синдром.....	172
9.4.1. Особенности дислипидемии при инсулинорезистентности и СД 2 типа	172
9.4.2. Липидснижающая терапия	173
9.4.2.1. ХС ЛНП.....	173
9.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП	173
9.4.3. СД 1 типа.....	174
9.4.4. Коррекция дислипидемии у беременных женщин.....	175
9.5. Пациенты с острым коронарным синдромом и больные, которым выполняется чрескожное вмешательство на коронарных артериях.....	175
9.5.1. Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС	175
9.5.1.1. Статины	175
9.5.1.2. Эзетимиб	176
9.5.1.3. Ингибиторы PCSK9.....	176
9.5.1.4. n-3 ПНЖК.....	177
9.5.1.5. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС	177
9.5.2. Липидснижающая терапия у пациентов, которым выполняется ЧКВ.....	177
9.6. Инсульт.....	178
9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца	178
9.7.1. Предупреждение СН у пациентов с ИБС	178
9.7.2. Хроническая СН	178
9.7.3. Клапанные пороки сердца	179
9.8. Хроническая болезнь почек.....	179
9.8.1. Профиль липопротеинов при ХБП.....	179
9.8.2. Снижение риска на фоне терапии статинами у пациентов с ХБП	180
9.8.3. Безопасность коррекции уровня липидов у пациентов с ХБП	180
9.9. Трансплантация	180
9.10. Заболевания периферических артерий	181
9.10.1. Заболевания артерий нижних конечностей	181
9.10.2. Поражение сонных артерий	182
9.10.3. Поражение сосудов сетчатки глаза.....	182
9.10.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшной аорты	182
9.10.5. Атеросклероз почечных артерий	182
9.11. Другие особые категории пациентов с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза.....	183
10. Воспаление.	183
11. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих липидснижающую терапию	184
12. Экономическая эффективность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью липидснижающей терапии	186
13. Стратегии, направленные на повышение приверженности к здоровому образу жизни и липидснижающей терапии	188
14. Ключевые положения рекомендаций	188
15. Недостатки доказательной базы	189
16. Что делать и чего не следует делать	190
17. Дополнительные данные	192
18. Приложение	192

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертензия	BIOSTAT-CHF — BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure
АД — артериальное давление	BIP — Bezafibrate Infarction Prevention
апо — аполипротеин	CANTOS — Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	CIRT — Cardiovascular Inflammation Reduction Trial
ГХС — гиперхолестеринемия	CORONA — Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
ГМГ-КоА — гидроксиметилглутарилкоэнзим А редуктаза	dal-OUTCOMES — Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome
ДИ — доверительный интервал	DASH — Dietary Approach to Stop Hypertension
ЕОК — Европейское общество кардиологов	EBBINGHAUS — Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects
ЕОА — Европейское общество по изучению атеросклероза	EVOLVE II — EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs II
ЗПА — заболевание периферических артерий	EVOPACS — EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome
ИБС — ишемическая болезнь сердца	FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
ИМ — инфаркт миокарда	FOURIER — The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
КТ — компьютерная томография	GISSI-P — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione
КФК — креатинфосфокиназа	HHS — Helsinki Heart Study
ЛВП — липопротеины высокой плотности	HPS2-THRIVE — Heart Protection Study-2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
ЛНП — липопротеины низкой плотности	IDEAL — Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-Lowering
ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности	ILLUMINATE — Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events
ЛП(а) — липопротеин(а)	IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс	JUPITER — Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin
ЛПП — липопротеины промежуточной плотности	LEADER — Lower Extremity Arterial Disease Event Reducion
мРНК — матричная РНК	ODYSSEY Outcomes — Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab
МС — метаболический синдром	PREDIMED — Prevencion con Dieta Mediterranea
ОР — отношение рисков	PROMINENT — Pemaifibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN PatiENts With DiabeTes
ОКС — острый коронарный синдром,	PURE — The Prospective Urban Rural Epidemiology
ОХС — общий холестерин	REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты	REVEAL — Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification
НЖК — насыщенные жирные кислоты	SEAS — Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
РКИ — рандомизированное клиническое исследование	SECURE-PCI — Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization
САД — систолическое артериальное давление	SHARP — Study of the Heart and Renal Protection
СГХС — семейная гиперхолестеринемия	SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
СД — сахарный диабет	STAREE — STAtin therapy for Reducing Events in the Elderly
СКФ — скорость клубочковой фильтрации	STRENGTH — Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatiENts with Hypetriglyceridemia
СН — сердечная недостаточность	TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction
СРБ — С-реактивный белок	TNT — Treating to New Targets
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание	VA-HIT — Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial
ССР — сердечно-сосудистый риск	VITAL — ViTamin D and Omega-3 Trial
ССС — сердечно-сосудистые события	WOSCOPS — The West of Scotland Coronary Prevention Study
ТИА — транзиторная ишемическая атака	
ТГ — триглицериды	
ФР — факторы риска	
ХБП — хроническая болезнь почек	
ХС — холестерин	
ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности	
ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности	
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство	
ANGPTL3 — дефицит ангиопоэтин-подобного белка 3	
PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9	
PPAR-α — рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами	
4D — Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie	
ACCELERATE — Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Esther Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at High-Risk for Vascular Outcomes	
ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	
ASCEND — A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes	
ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid-Lowering Arm	
AURORA — A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular heaemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events	

1. Преамбула

Клинические рекомендации суммируют и оценивают доказательную базу, касающуюся определенной проблемы, существующую на момент создания документа, с целью оказания помощи практикующим врачам в выборе наилучшей терапевтической стратегии для конкретного пациента с конкретным заболеванием, с учетом влияния на прогноз и на соотношение риск-польза выбранного терапевтического или диагностического метода. Рекомендации должны помогать врачам в принятии решения в их повседневной практике. Однако окончательное решение, касающееся конкретного пациента, должно быть принято лечащим врачом в процессе обсуждения его с больным.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Европейским обществом по изучению атеросклероза (ЕОА), а также рядом других обществ и организаций было опубликовано большое количество рекомендаций. Поскольку они оказывают влияние на клиническую практику, были разработаны критерии качества для разработки рекомендаций, чтобы сделать все решения понятными пользователям. Требования, предъявляемые к созданию и опубликованию рекомендаций ЕОК, представлены на Интернет-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют официальную позицию ЕОК по данной теме и регулярно обновляются.

ЕОК учитывает данные наблюдательных исследований и регистров, которые имеют важное значение

для оценки диагностических/терапевтических, чтобы продемонстрировать соответствие рутинной практики существующим рекомендациям. Рекомендации разрабатываются совместно с образовательными программами, отвечающих культурным и профессиональным потребностям кардиологов и специалистов смежных специальностей. Сбор данных высококачественных наблюдений, через соответствующий промежуток времени после выпуска Рекомендаций ЕОК, поможет оценить уровень реализации Рекомендаций, проверить приоритет ключевых конечных точек, определенных в Рекомендациях ЕОК комитетами по образованию и членами Рабочей группы.

Члены данной Рабочей группы были избраны ЕОК, в т.ч., из Европейской ассоциации превентивной кардиологии и ЕОА, чтобы представлять профессионалов, вовлеченных в процесс оказания медицинской помощи пациентам с конкретной патологией. Избранные эксперты осуществили всестороннюю оценку опубликованных данных, касающихся ведения (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) данной патологии в соответствии с политикой Комитета ЕОК по практическим рекомендациям и одобренную ЕОА. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов, в т.ч., определено соотношение риск-польза. При наличии данных, эксперты определяли ожидаемые результаты для большой популяции. Уровень доказательности и сила рекомендаций для каждой опции были взвешены и классифицированы в соответствии с существующими шкалами, как указано в таблицах 1 и 2.

Группы экспертов, участвовавших в написании и рецензировании документа, предоставили данные

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

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.

о любых отношениях, которые могли бы быть восприняты в качестве реального или потенциального конфликта интересов. Эти формы были объединены в общий файл и представлены на Интернет-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларации о конфликте интересов, возникавших в процессе работы над документом, необходимо было сообщать в ЕОК и ЕОА. Рабочая группа получала финансовую поддержку исключительно от ЕОК и ЕОА без привлечения представителей бизнеса в здравоохранении.

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям осуществляет наблюдение и координацию процесса подготовки новых рекомендаций рабочими группами, экспертными группами или согласительными комиссиями. Комитет также несет ответственность за поддержку рекомендаций. Рекомендации ЕОК подвергаются всестороннему рецензированию со стороны Комитета и внешних экспертов, в данном случае, эксперты были выбраны Европейским обществом по изучению атеросклероза. После соответствующего рецензирования Рекомендации должны быть одобрены всеми экспертами Рабочей группы. Окончательная редакция документа одобряется Комитетом ЕОК по практическим рекомендациями и ЕОА и направляется для публикации в журналы “European Heart Journal” и “Atherosclerosis”. Рекомендации публикуются после тщательного анализа научных и медицинских данных и доказательной базы, доступных на момент создания документа.

Задача рекомендаций ЕОК и ЕОА — не только интеграция последних исследований, но также создание обучающих инструментов и внедрение образовательных программ. Для облегчения процесса внедрения рекомендаций создаются сжатый “карманный” формат документа, набор слайдов, буклеты с основными положениями, сводные карты для неспециалистов, а также электронные версии для цифровых приложений (смартфонов, планшетов и т.п.). Эти версии являются сокращенными и, при необходимости, следует обращаться к полному тексту документа, который бесплатно доступен на сайте ЕОК. Приветствуется поддержка, перевод и внедрение всех рекомендаций ЕОК национальными кардиологическими обществами. Необходимо разработать программы по внедрению, поскольку было показано, что исход заболеваний может зависеть от тщательного соблюдения клинических рекомендаций.

Врачам следует полностью учитывать рекомендации ЕОК и ЕОА при формировании клинического суждения, а также при выборе и использовании превентивных, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Однако рекомендации ЕОК и ЕОА ни в коей мере не отменяют индивидуальной ответственности врача за принятие четкого и адекватного решения в отношении проблемы каждого

отдельного пациента, в т.ч., в ходе обсуждения этой проблемы с лечащим врачом пациента, когда это необходимо. Также ответственностью врача является оценка возможности использования препаратов или устройств в момент их назначения в соответствии с существующими правилами и законами.

2. Введение

Предыдущие рекомендации ЕОК/ЕОА были опубликованы в августе 2016г [1]. Появление существенного объема новых данных за последние несколько лет требуют издания новых современных рекомендаций.

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что ключевым иницирующим событием атерогенеза является накопление холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и других аполипопротеин В (апоВ)-содержащих липопротеинов, богатых ХС, в стенке артерий [2]. Несколько недавно завершившихся важных плацебо-контролируемых клинических исследований показали, что добавление к терапии статинами эзетимиба или антипропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) моноклональных антител приводит к дополнительному уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, что прямо и независимо коррелирует с абсолютным снижением уровня ХС ЛНП. Более того, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что чем ниже уровень ХС ЛНП, тем ниже риск сердечно-сосудистых событий (ССС) в будущем, при этом отсутствуют как нижний предел показателей ХС ЛНП, так и эффект “J-кривой”. Помимо этого, изучение клинической безопасности таких очень низких значений ХС ЛНП дало весьма обнадеживающие результаты, хотя требует наблюдение в течение более длительного периода. Что касается повышения уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), клинические исследования свидетельствуют о том, что применение доступных в настоящее время лекарственных препаратов не приводит к снижению риска ССЗ атеросклеротического генеза. Появились также новые данные, касающиеся накопления апоВ-содержащих ремнантных частиц в стенке артерий и их прямого влияния на атеросклероз. И наконец, результаты клинических исследований с применением менделевской рандомизации продемонстрировали важнейшую роль ХС ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ХС, в формировании атеросклеротической бляшки и развитии последующих ССС. Таким образом, нет больше “гипотезы о роли ХС ЛНП”, но существует установленный факт, что повышенный уровень ХС ЛНП имеет причинно-следственную связь с ССЗ атеросклеротической этиологии, и что максимально возможное снижение уровней ХС ЛНП и других липопротеинов, содержащих апоВ, приводит к уменьшению ССС.

Чтобы соответствовать этим новым данным, члены Рабочей группы ЕОК/ЕОА в этих рекомендациях предлагают новые целевые значения ХС ЛНП, а также пересмотренную шкалу стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР), особенно в части, касающейся пациентов высокого и очень высокого риска; мы также вводим понятие категории экстремального риска — пациентов, у которых можно ожидать максимального благоприятного клинического эффекта на фоне интенсивного снижения уровня ХС ЛНП.

Эти новые рекомендации ЕОК/ЕОА по липидам обеспечивают новые существенные подходы к ведению пациентов, которые должны помочь клиницистам эффективно и безопасно снижать ССР за счет липид-модифицирующей терапии.

2.1. Что нового в Рекомендациях 2019?

Новые рекомендации и новые пересмотренные концепции представлены в таблице 3.

3. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?

3.1. Определение и обоснование

ССЗ, среди которых основное место занимают ССЗ атеросклеротического генеза, ответственны более чем за 4 млн смертей ежегодно в Европейских странах. Они убивают больше женщин (2,2 млн), чем мужчин (1,8 млн), хотя в возрасте до 65 лет частота сердечно-сосудистых смертей выше среди мужчин (490 тыс. vs 193 тыс.) [3]. Профилактика — это координированные действия, осуществляемые как на уровне населения, так и на уровне конкретных людей, направленные на устранение или минимизацию эффектов ССЗ и связанной с ними инвалидизации. Все больше пациентов переносят первое ССС и имеют высокий риск рецидива. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска (ФР), например, сахарного диабета (СД) и ожирения, увеличивается. Важность профилактики ССЗ атеросклеротического генеза несомненна, и она должна осуществляться на популяционном уровне путем внедрения здорового образа жизни [4], а также на индивидуальном уровне с помощью борьбы с неправильным образом жизни и уменьшения факторов ССР, таких как уровень ХС ЛНП и артериальное давление (АД).

3.2. Разработка Рекомендаций объединенной рабочей группы по лечению дислипидемий

Данные рекомендации представляют собой согласительный документ, основанный на доказательствах, Европейской рабочей группы, включающей ЕОК и ЕОА.

Путем оценки имеющейся доказательной базы и выявления существующих пробелов в знаниях,

касающихся лечения дислипидемий, Рабочая группа сформулировала положения, которые должны помочь клиницистам в принятии решений, направленных на профилактику ССЗ атеросклеротического генеза путем модификации уровней липидов плазмы.

Данный документ разработан для врачей с целью облегчения их взаимодействия с пациентами в отношении имеющегося уровня ССР и необходимости соблюдения здорового образа жизни, а также ранней модификации уровня липидов. Кроме того, Рекомендации предоставляют врачам инструменты, позволяющие внедрять современные терапевтические стратегии, а также интегрировать эти стратегии в национальные и региональные программы профилактики и транслировать на уровне оказания медицинской помощи в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014 [5].

Профилактика ССЗ должна осуществляться на протяжении всей жизни [1]. Это означает, что помимо изменения образа жизни и уменьшения ФР у пациентов с уже имеющимися ССЗ атеросклеротического генеза и у лиц с высоким риском их развития, люди всех возрастов должны стремиться к поддержанию здорового образа жизни.

4. Общий сердечно-сосудистый риск

4.1. Определение общего сердечно-сосудистого риска

В данном документе ССР определяется как вероятность развития ССС атеросклеротического генеза у конкретного пациента в течение определенного промежутка времени. Общий ССР отражает сочетанный эффект нескольких ФР в отношении оценки риска. В данных Рекомендациях мы обращаемся к липидному профилю как компоненту общего ССР и методам его коррекции.

4.1.1. Обоснование оценки общего ССР

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ атеросклеротического генеза в клинической практике подчеркивают необходимость оценки общего ССР. Профилактика ССЗ атеросклеротического генеза у конкретного пациента ассоциирована с его или ее общим ССР: чем выше риск, тем более агрессивным должно быть вмешательство.

Существует большое число способов оценки риска, которые были всесторонне оценены (Дополнительная таблица 1 в разделе Дополнительных данных). В большинстве рекомендаций используют одну из этих шкал оценки риска [6–8]. В идеале, шкалы оценки риска должны быть основаны на когортных данных, специфичных для каждой страны. Однако в большинстве стран таких шкал не существует. Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) может быть адаптирована для использования в раз-

личных популяциях с помощью учета динамики сердечно-сосудистой смертности и распространенности ФР. Калиброванные версии доступны для многих Европейских стран, и их можно найти по ссылке <http://www.heartscore.org>. В настоящее время проводится пересмотр шкал с целью одновременного пре-

доставления измененных шкал, специфичных для всех Европейских стран. Другие шкалы оценки риска — основанные на оценке как фатальных, так и нефатальных событий — также могут быть адаптированы, однако этот процесс будет более обоснован с научной точки зрения в отношении смертности,

Таблица 3

Новые рекомендации, новые и пересмотренные концепции

Новые рекомендации		
Визуализация с целью оценки риска развития ССЗ атеросклеротического генеза		
Лицам с низким и умеренным риском, у которых не удастся достичь целевых значений ХС ЛНП с помощью мероприятий по изменению образа жизни и фармакотерапии, следует выполнить КТ с целью определения уровня кальция в коронарных артериях.		
Визуализация с целью оценки риска развития ССЗ атеросклеротического генеза		
Оценку состояния бляшки в артерии (сонной и/или бедренной) с помощью ультразвука следует провести пациентам с низким или умеренным риском, у которых не удастся достичь целевых значений ХС ЛНП с помощью мероприятий по изменению образа жизни и фармакотерапии.		
Анализ липидного профиля с целью оценки ССР		
Определение уровня Лп(а) следует выполнить хотя бы однократно каждому взрослому с целью выявления лиц с очень высоким наследственным уровнем Лп(а), у которых риск развития ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни эквивалентен риску, ассоциированному с гетерозиготной СГХС, уровень Лп(а) >180 мг/дл (>430 nmol/L).		
Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии		
Лицам с высоким риском (или выше) с уровнем ТГ между 1,5 и 5,6 ммоль/л (135-499 мг/дл), в дополнение к терапии статинами, следует добавить n-3 полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапент этил 2х2 г/сут.).		
Лечение больных с гетерозиготной СГХС		
Для первичной профилактики больных с СГХС высокого риска снижение ХС ЛНП ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (55 мг/дл).		
Лечение дислипидемий у больных пожилого возраста		
Для первичной профилактики больных пожилого возраста ≤75, в зависимости от степени риска, рекомендовано лечение статинами.		
Лечение дислипидемий у больных пожилого возраста		
Рекомендовано назначение терапии статинами для первичной профилактики пожилым больным >75, при высоком риске и выше.		
Рекомендации по коррекции дислипидемий при СД		
Больным с СД 2 типа с очень высоким риском, рекомендуется снижать ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Больным с СД 2 типа с высоким риском, рекомендуется снижать ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). Статины рекомендуются больным с СД 1 типа высокого и очень высокого риска.		
Рекомендации по коррекции дислипидемий при СД		
Рекомендуется усиление лечения статинами до предложения комбинированной терапии.		
Рекомендуется комбинация статинов с эзетимибом при недостижении целевого уровня.		
Рекомендации по коррекции дислипидемий при СД		
Назначение статинов не рекомендуется больным в пре-менопаузе с СД, которые планируют беременность или не пользуются надлежащими контрацептивными средствами.		
Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС		
Пациентам с ОКС, у которых уровень ХС ЛНП не находится в пределах целевых значений, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба, рекомендовано добавление ингибиторов PCSK-9 как можно раньше после события (при возможности, в ходе госпитализации по поводу ОКС).		
Изменения рекомендаций		
Обновления		
2016	2019	
Анализ липидного профиля с целью оценки ССР	Анализ липидного профиля с целью оценки ССР	
apoB следует считать альтернативным маркером риска во всех случаях, когда он был определен, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ.	Определение apoB рекомендовано с целью оценки риска, особенно лицами с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или МС, а также с очень низким уровнем ХС ЛНП. Этот показатель может быть использован в качестве альтернативы ХС ЛНП как первичный маркер при скрининге, диагностике и лечении, и ему может быть отдано предпочтение перед показателем ХС не-ЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.	
Фармакологическая коррекция ХС ЛНП	Фармакологическая коррекция ХС ЛНП	
Если не удалось достичь целевых значений ЛНП, следует назначить комбинацию статина с ингибитором абсорбции ХС.	Если не удалось достичь целевых значений с помощью максимально переносимой дозы статина, рекомендована комбинация с эзетимибом.	

Фармакологическая коррекция ХС ЛНП	Фармакологическая коррекция ХС ЛНП
Пациентам очень высокого риска, у которых сохраняется повышенный уровень ХС ЛНП несмотря на терапию максимально переносимой дозой статина в комбинации с эзетимибом, или при непереносимости статинов может быть назначена терапия ингибитором PCSK9.	С целью вторичной профилактики пациентам очень высокого риска, у которых не удалось достичь целевых показателей на фоне приема максимальной переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9.
	Пациентам с СГХС, относящимся к категории очень высокого риска (т. е. при наличии ССЗ атеросклеротического генеза или другого значимого ФР), у которых не удалось достичь целевых показателей на фоне приема максимальной переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9.
Лекарственная терапия гипертриглицеридемии	Лекарственная терапия гипертриглицеридемии
Статины могут быть использованы в качестве терапии первой линии для уменьшения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией.	Статины рекомендованы в качестве терапии первой линии для уменьшения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ >2,3 ммоль/л, 200 мг/дл).
Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС	Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС
Лечение следует проводить с целью снижения уровней ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл), а при наличии ССЗ — <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). Если целевые показатели не могут быть достигнуты, следует снижать уровень ХС ЛНП до минимально возможного уровня с помощью адекватной комбинации лекарственных препаратов.	Пациентам с СГХС, относящимся к категории очень высокого риска, рекомендуется терапия с целью снижения уровня ХС ЛНП, как минимум, на 50% от исходного уровня или <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Если не удается достичь целевых уровней, рекомендуется комбинированная лекарственная терапия.
Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС	Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС
Терапия антителами к PCSK9 может быть назначена пациентам с СГХС при наличии у них ССЗ или других факторов, определяющих очень высокий ССР, например, других факторов ССР, семейного анамнеза, высокого уровня Лп(а) или непереносимости статинов.	Терапия ингибитором PCSK9 рекомендована пациентам с СГХС, относящимся к категории очень высокого риска, если не удалось достичь целевых показателей с помощью терапии максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба.
Терапия дислипидемии у пожилых пациентов	Терапия дислипидемии у пожилых пациентов
Поскольку у пожилых пациентов имеются сопутствующая патология и нарушения фармакокинетики, липид-модифицирующую терапию следует начинать с низких дозы препаратов, а затем титровать их до достижения целевых уровней липидов, которые не отличаются от показателей у более молодых больных.	Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз при наличии значимого ухудшения функции почек и/или факторов, способствующих лекарственным взаимодействиям, а затем титровать их до достижения целевых показателей ХС ЛНП.
Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС	Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС
Если не удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП с помощью максимально переносимой дозы статина и/или эзетимиба, может быть назначена терапия ингибиторами PCSK9 на фоне липидснижающей терапии или изолированно или в комбинации с эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов или противопоказаниями к терапии статинами.	Если не удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП в течение 4-6 нед. применения максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована терапия ингибиторами PCSK9.

Классы рекомендаций			
Класс I	Класс IIa	Класс IIb	Класс III

Новые разделы

- Новый раздел посвящен применению неинвазивных методов визуализации с целью классификации общего ССР в связи с рекомендованной липид-модифицирующей терапией.
- Представлено больше информации в отношении биологии и физиологии липидов и липопротеинов, а также их роли в патофизиологии.
- Обсуждаются данные, полученные в наблюдательных исследованиях, РКИ и генетических исследованиях (менделевская рандомизация), однозначно свидетельствующие о роли ХС ЛНП в развитии ССЗ атеросклеротического генеза, представлена новая информация, касающаяся роли ТГ и ЛВП в развитии риска ССЗ атеросклеротического генеза.
- Новые разделы посвящены новым липид-модифицирующим препаратам, а также подходам к снижению уровней ХС ЛНП, ТГ и Лп(а).
- Новый раздел посвящен обсуждению роли воспаления у пациентов очень высокого риска, а также значению факторов воспаления в качестве терапевтической цели при снижении риска развития ССЗ атеросклеротического генеза.

Новые/пересмотренные концепции

Более интенсивное снижение ХС ЛНП у пациентов, относящихся к различным категориям риска

- Для вторичной профилактики пациентам очень высокого риска рекомендуется снижать ХС ЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).
- Для пациентов, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, которые перенесли второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательного того же характера, что и первое событие) на фоне приема максимальной переносимой дозы статина, целевым уровнем ХС ЛНП может быть показатель <1 ммоль/л (<40 мг/дл).
- При первичной профилактике пациентам группы очень высокого риска, не имеющих СГХС, рекомендуется снижение ХС ЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Лицам очень высокого риска (не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза при наличии других ФР) рекомендованы такие же целевые значения ХС ЛНП при проведении первичной профилактики.
- Пациентам высокого риска рекомендуется снижение ХС ЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).
- Для пациентов группы умеренного риска целевые показатели ХС ЛНП составляют <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл).
- Для лиц, относящихся к группе низкого риска, целевые показатели ХС ЛНП составляют <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл).

Обсуждены причины пересмотренных более низких целевых показателей ХС ЛНП в различных группах риска на основании критической оценки существующей доказательной базы, касающейся липид-модифицирующей терапии и ее влияния на ССР.

Фармакологические стратегии, направленные на снижение ХС ЛНП

В разделе, посвященном фармакологическим стратегиям, направленным на снижение ХС ЛНП, подчеркнута важность гипотезы о том, что абсолютное снижение уровня ХС ЛНП (т. е. уровень ХС ЛНП до начала лечения и эффективность препаратов в отношении снижения ХС ЛНП) определяет уменьшение относительного риска, который, в свою очередь, зависит от исходного уровня ССР и определяет абсолютное уменьшение риска у конкретного пациента.

Классификация риска у пациентов с СГХС

Пациенты с СГХС и ССЗ атеросклеротического генеза или другим значимым ФР относятся к группе очень высокого риска, а пациенты без ССЗ атеросклеротического генеза и без других ФР — к группе высокого риска. В соответствии с этим определяются целевые показатели при проведении терапии.

Нежелательные эффекты статинов

Подчеркивается разница между истинной статиновой миопатией и так называемыми статин-ассоциированными мышечными симптомами, также обсуждается разница между частотой симптомов, заявленных в РКИ, по сравнению с данными обсервационных исследований.

Ингибиторы PCSK9

Представлены новые данные, касающиеся прогноза на фоне применения ингибиторов PCSK9, а также новые рекомендации по их клиническому применению.

Экономическая эффективность

Изменены положения, касающиеся экономической эффективности липид-модифицирующей терапии, с учетом появления генерических статинов и эзетимиба, а также ингибиторов PCSK9.

Сокращения: апоВ — аполипопротеин В, КТ — компьютерная томография, Лп(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

а не общего числа событий. Рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике (версии 2012г [9] 2016г [10]) рекомендуют использование шкалы SCORE, поскольку она основана на данных большой репрезентативной европейской когорты, а также поскольку ее относительно несложно адаптировать для отдельных стран.

Лица с диагностированным ССЗ атеросклеротического генеза, СД 1 или 2 типа, очень высоким уровнем отдельных ФР или хронической болезнью почек (ХБП), обычно относятся к категориям очень высокого или высокого общего ССР. Для таких пациентов не требуется применение шкал оценки риска; всем им необходима активная коррекция всех ФР. Для остальных, т.е. практически здоровых людей, рекомендуется применение шкал оценки общего риска, таких как SCORE, которая позволяет определить 10-летний кумулятивный риск возникновения первого фатального события, ассоциированного с атеросклерозом, поскольку у большинства людей присутствуют несколько ФР, которые вместе могут приводить к высокому уровню общего ССР.

Шкалы оценки риска представлены в виде карт для Европейских регионов с высоким и низким уровнями риска (рис. 1 и 2) [11]. В шкалы включены коды Международной классификации болезней, которые имеют отношение к развитию смерти от заболеваний сосудистого генеза. Причиной сохранения системы, которая оценивает фатальные события в противовес фатальным и нефатальным событиям, является тот факт, что диагностика нефатальных событий зависит

от определения, используемых диагностических тестов и методов подтверждения диагноза, а все эти параметры могут варьировать. Кроме того, шкалы, оценивающие все события, в отличие от тех, которые основаны на оценке смертности, сложно адаптировать для различных популяций. В настоящее время ведется работа для создания шкал, позволяющих оценивать общее число событий в различных регионах.

Данные SCORE свидетельствуют о том, что общий риск развития ССС для мужчин примерно в 3 раза выше, чем риск фатальных событий, т.е. риск по шкале SCORE, составляющий 5%, приблизительно соответствует общему риску (фатальные+нефатальные ССС) ~15%; этот множитель выше для женщин и ниже для пожилых пациентов.

Практикующие врачи часто спрашивают о наличии пороговых значений, являющихся показанием для начала конкретной терапии. Такие значения выделить практически невозможно, поскольку риск представляет собой континуум, где отсутствуют пороговые уровни, при которых, к примеру, автоматически показано назначение лекарственного препарата. Это утверждение справедливо для всех продолжительно действующих ФР, например, для уровня ХС или систолического АД (САД). Соответственно, целевые показатели, которые приводятся в данном документе, отражают эту концепцию.

Особую группу пациентов формируют лица молодого возраста с высоким уровнем ФР: у них низкий абсолютный риск может маскировать очень высокий относительный риск, требующий, как минимум,

Шкала оценки CCR SCORE
10-летний риск развития фатальных ССЗ
Регионы Европы с высоким уровнем риска



Рис. 1. Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения Европейских стран с высоким уровнем CCR. Оценка 10-летнего риска фатальных ССЗ при высоком уровне CCR основана на следующих факторах: возраст, пол, курение, САД и уровень ОХС. Для того, чтобы конвертировать риск фатальных ССЗ в риск общих ССЗ (фатальные+нефатальные), следует умножить полученное значение на 3 для мужчин и на 4 для женщин, для пожилых пациентов риск будет несколько меньше. Внимание: шкала SCORE предназначена для использования у лиц без значимых ССЗ, СД (типов 1 или 2), ХБП, СГХС и очень выраженных отдельных ФР, поскольку такие пациенты уже относятся к категории высокого риска и нуждаются в интенсивной коррекции ФР. ХС: 1 ммоль/л=38,67 мг/дл. Вышеприведенная шкала SCORE немного отличается от шкал, представленных в Рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2016г и в Рекомендациях ЕОК по предупреждению ССЗ 2016г, в отношении следующего: (i) увеличен возрастной интервал с 65 до 70 лет; (ii) в шкале учтено взаимодействие возраста с каждым из других ФР, что уменьшает возможность переоценки риска у пожилых людей в оригинальной шкале SCORE; (iii) удалены показатели ХС 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты при развитии любого события нуждаются в дальнейшем обследовании.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CCR — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

рекомендаций по модификации образа жизни. Для того, чтобы мотивировать молодых людей (т.е. лиц моложе 40 лет) не откладывать мероприятия по изменению образа жизни, можно провести оценку относительного риска, с целью продемонстрировать, как изменение образа жизни будет способствовать снижению риска (Дополнительный рисунок 1).

Другим возможным подходом к этой проблеме может быть использование понятия “сердечно-сосудистого возраста”. Сердечно-сосудистый возраст пациента с несколькими факторами CCR соответствует возрасту человека с аналогичным уровнем риска, но с идеальным уровнем ФР. Так, сердечно-сосудистый возраст 40-летнего человека, относяще-

Шкала оценки ССР SCORE
10-летний риск развития фатальных ССЗ
Регионы Европы с низким уровнем риска

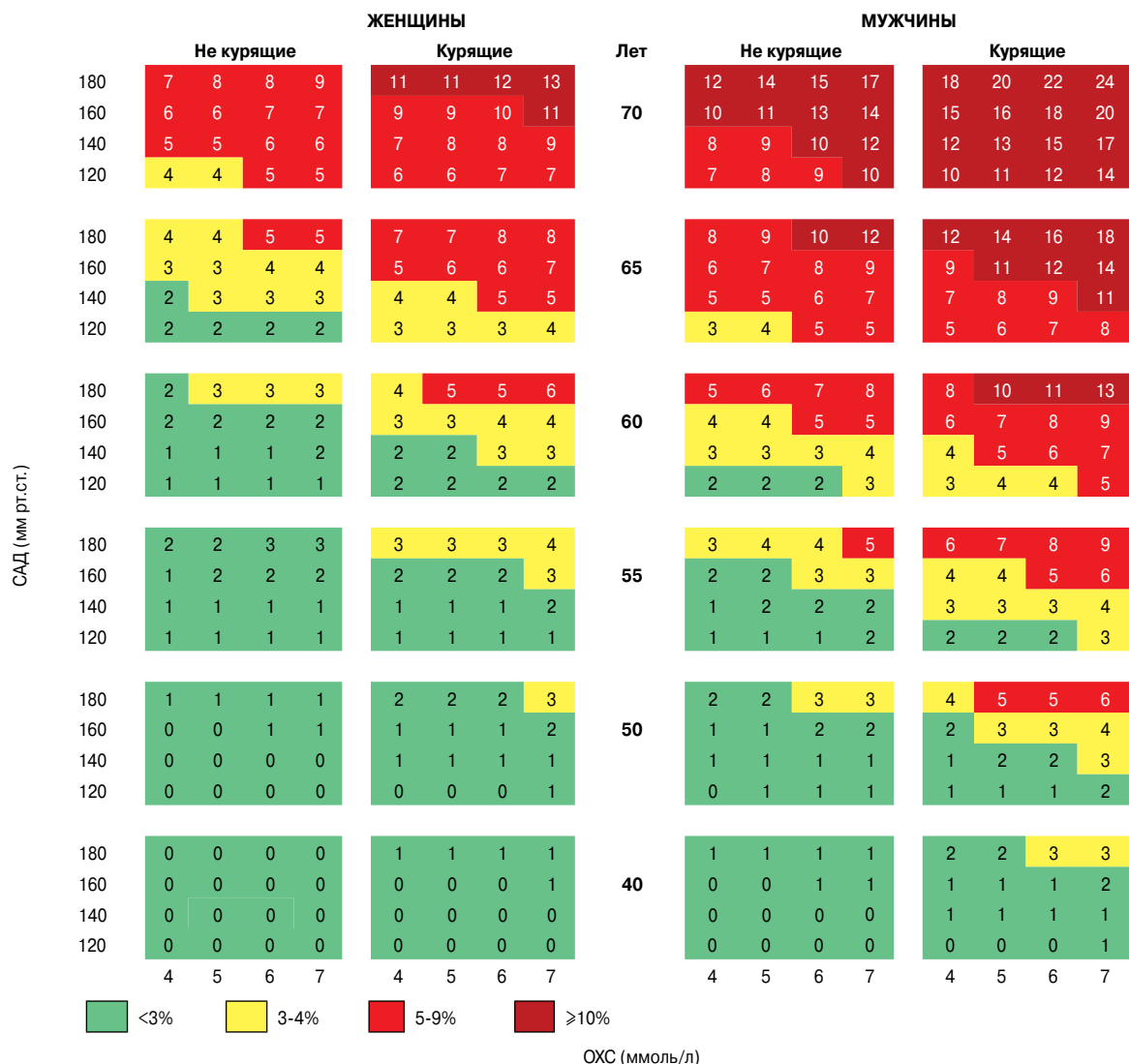


Рис. 2. Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения Европейских стран с низким уровнем ССР. Оценка 10-летнего риска фатальных ССЗ при низком уровне ССР основана на следующих факторах: возраст, пол, курение, САД и уровень ОХС. Для того, чтобы конвертировать риск фатальных ССЗ в риск общих ССЗ (фатальные+нефатальные), следует умножить полученное значение на 3 для мужчин и на 4 для женщин, для пожилых пациентов риск будет несколько меньше. Внимание: шкала SCORE предназначена для использования у лиц без значимых ССЗ, СД (типов 1 или 2), ХБП, СГХС и очень выраженных отдельных ФР, поскольку такие пациенты уже относятся к категории высокого риска и нуждаются в интенсивной коррекции ФР. ХС: 1 ммоль/л = 38,67 мг/дл. Вышеприведенная шкала SCORE немного отличается от шкал, представленных в Рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2016г и в Рекомендациях ЕОК по предупреждению ССЗ 2016г, в отношении следующего: (i) увеличен возрастной интервал с 65 до 70 лет; (ii) в шкале учтено взаимодействие возраста с каждым из других ФР, что уменьшает возможность переоценки риска у пожилых людей в оригинальной шкале SCORE; (iii) удалены показатели ХС 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты при развитии любого события нуждаются в дальнейшем обследовании.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

гося к категории высокого риска, будет соответствовать возрасту ≥65 лет. Сердечно-сосудистый возраст можно установить визуально с помощью шкалы SCORE (как это показано на Дополнительном рисунке 2). На этой шкале сердечно-сосудистый возраст пациента, имеющего ФР, определяется как возраст, при котором человек с идеальным уровнем

риска достигнет аналогичной степени риска. “Идеальным” уровнем риска считается отсутствие курения, уровень общего ХС (ОХС) ≤4 ммоль/л (≤155 мг/дл) и САД ≤120 мм рт.ст. Сердечно-сосудистый возраст также может быть рассчитан автоматически с помощью последнего пересмотра шкалы HeartScore (<http://www.heartscore.org>).

Было показано, что сердечно-сосудистый возраст не зависит от конечных точек [6, 8], может быть оценен для любой популяции вне зависимости от исходного уровня риска и секулярных изменений смертности и, соответственно, шкала не требует адаптации.

Оценка риска в течение жизни является еще одним подходом, позволяющим проиллюстрировать значение ФР для молодых людей [12]. Чем больше выраженность ФР, тем выше риск в течение жизни. Такой подход позволяет продемонстрировать впечатляющие показатели именно для молодых пациентов, поскольку они будут подвергаться воздействию ФР в течение длительного периода. Этот подход представляет собой, в первую очередь, способ продемонстрировать риск, а не принять решение о проведении лечения, поскольку результаты исследований, изучавших терапию, основаны на данных фиксированного периода наблюдения, а не на оценке риска в течение всей жизни.

Еще одна проблема связана с пожилыми пациентами. В некоторых возрастных категориях большинство пациентов, особенно мужчин, будут иметь расчетный 10-летний кумулятивный риск смерти от ССЗ >5-10% на основании одного только возраста, даже если уровень остальных факторов ССР окажется низким. В связи с этим, прежде чем начинать лечение пожилого больного, врач должен тщательно оценить ситуацию у конкретного пациента. Относительная значимость ФР изменяется с возрастом, и шкала SCORE переоценивает риск у пожилых пациентов (а именно, у лиц старше 65 лет) [11]. В данные Рекомендации включены демонстрационные шкалы для пожилых людей (рис. 1 и 2). Хотя прекращение курения, коррекция дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) оказывают положительный эффект у пожилых пациентов (см. раздел 9.3), необходимо провести тщательное клиническое обследование, чтобы избежать побочных эффектов, связанных с избыточной фармакотерапией.

Дополнительное влияние ХС ЛВП на оценку риска продемонстрировано на Дополнительных рисунках 3 и 4; уровень ХС ЛВП можно использовать для повышения точности оценки риска. В этих шкалах используются категории ХС ЛВП. Электронная версия SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>), модифицирована таким образом, чтобы уровень ХС ЛВП можно было учитывать как непрерывную переменную. Клиницисты должны знать, что при очень высоких уровнях ХС ЛВП (выше ~2,3 ммоль/л (90 мг/дл)), по-видимому, происходит увеличение риска ССЗ атеросклеротического генеза, соответственно, такие показатели ХС ЛВП не могут быть использованы в качестве предикторов.

4.1.2. Как использовать шкалы оценки риска

Использование шкал для высокого или низкого риска зависит от уровня сердечно-сосудистой смертности в конкретной стране. Хотя обычно любые пороговые значения непостоянны и могут обсуждаться, в данных Рекомендациях пороговые уровни, позволяющие отнести страну к категории “низкого ССР” основаны на данных ВОЗ, полученных в исследовании Global Burden of Disease.

Страны отнесены к категории низкого риска, если смертность в них в 2016г составляла <150/100 тыс. (для мужчин и женщин вместе) (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). Страны, в которых уровень смертности ≥150/100 тыс. или выше, относятся к странам с высоким риском.

В панелях 1-5 суммированы основные положения, касающиеся шкал оценки риска и их использования.

Панель 1. Как использовать шкалы оценки риска

Для того, чтобы определить 10-летний риск развития сердечно-сосудистой смерти у конкретного пациента, необходимо локализовать в таблице его/ее пол, статус курения и возраст. Внутри шкалы найти клетки, максимально близкие к показателям АД и ОХС данного пациента. Если пациент находится между возрастными категориями, следует отнести его к более высокой категории риска.

Исходный уровень риска оценивается по уровням ОХС и САД до начала лечения, если эти данные известны. Чем дольше проводится терапия и чем она эффективнее, тем существенней снижается риск, однако обычно он снижается не более чем на треть от исходного уровня. Например, у пациента, получающего антигипертензивную терапию, у которого исходные показатели АД неизвестны, а общий ССР по шкале SCORE составил 6%, общий риск до начала лечения, вероятно, составлял 9%.

Лицам, относящимся к категории низкого риска, следует дать рекомендации по поддержанию их статуса. Поскольку не существует общепринятых пороговых показателей, интенсивность вмешательства должна увеличиваться по мере повышения риска.

Шкалы могут использоваться с целью демонстрации эффективности коррекции ФР, поскольку проходит некоторое время, прежде чем риск начнет снижаться. В целом, при прекращении курения кумулятивный риск снижается вдвое за относительно короткий промежуток времени.

Сокращения: АД — артериальное давление, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

Панель 2. Шкалы оценки риска для различных стран

Шкалы **низкого риска** следует использовать для Австрии, Бельгии, Великобритании, Германии, Греции, Дании, Исландии, Ирландии, Израиля, Италии, Испании, Кипра, Люксембурга, Мальты, Нидерландов, Норвегии, Португалии, Словении, Финляндии, Швеции, Швейцарии.

Шкалы **высокого риска** следует использовать для Албании, Алжира, Армении, Боснии и Герцеговины, Венгрии, Латвии, Ливана, Ливии, Литвы, Марокко, Польши, Румынии, Сербии, Словакии, Туниса, Турции, Хорватии, Черногории, Чешской Республики, Эстонии.

В ряде стран сердечно-сосудистая смертность превышает 350/100 тыс., и **применение шкалы высокого риска может привести к недооценке риска**. К таким странам относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Киргизия, Республика Молдова, Российская Федерация, Северная Македония, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан.

Панель 3. Спецификаторы

Применение шкал может помочь в оценке и коррекции риска, однако их необходимо интерпретировать с учетом врачебных знаний и опыта, а также претестовой вероятности наличия ССЗ у конкретного больного.

Степень риска может быть переоценена в странах с низкой сердечно-сосудистой смертностью и недооценена в странах с высоким уровнем кардиоваскулярной летальности. Эти эффекты можно нивелировать с помощью адаптации шкал (http://www.heartscore.org/en_GB/).

Согласно шкалам, риск ниже у женщин, чем у мужчин. Однако у женщин риск лишь отсрочен, так, у 60-летней женщины уровень риска такой же, как у 50-летнего мужчины. В конечном итоге, от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин.

Относительный риск может оказаться неожиданно высоким у молодых людей, даже если уровень абсолютного риска низкий. Шкала относительного риска (Дополнительный рисунок 1) и расчет сердечно-сосудистого возраста (Дополнительный рисунок 2) могут помочь в выявлении и консультировании таких пациентов.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Панель 4. Факторы, влияющие на оценку риска по шкале SCORE

Социальная депривация: причина многих ССЗ.

Ожирение и центральное ожирение, диагностированные на основании индекса массы тела и окружности талии, соответственно.

Низкая физическая активность.

Психологический стресс, включая жизненное истощение.

Семейный анамнез раннего дебюта ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет).

Хронические иммуновоспалительные заболевания.

Значимые психиатрические заболевания.

Терапия по поводу ВИЧ-инфекции.

Фибрилляция предсердий.

Гипертрофия левого желудочка.

Хроническая болезнь почек.

Синдром обструктивного ночного апноэ.

Неалкогольная жировая болезнь печени.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Социальная депривация и психологический стресс формируют основу для повышения риска [13]. У лиц с умеренным риском другие факторы — в т.ч., метаболические, такие как повышенный уровень апоВ, липопротеин(а) (ЛП(а)), триглицериды (ТГ), С-реактивный белок (СРБ); наличие альбуминурии; атеросклеротическая бляшка в сонных или бедренных артериях; кальций в коронарных артериях — могут способствовать более точной стратификации риска. Другие биомаркеры также ассоциированы с повышенным ССР, однако возможность существенного изменения классификации на основании их применения не доказана. Общий ССР будет выше, чем по данным шкалы SCORE, у лиц с признаками субклинического атеросклеротического поражения сосудов. Повторную оценку риска следует осуществлять у лиц с умеренным риском с использованием таких маркеров, как содержание коронарного кальция >100 ед. Агатстона, лодыжечной-плечевой индекс

(ЛПИ) <0,9 или >1,40, скорость распространения пульсовой волны >10 м/с или наличие бляшки в сонной или бедренной артерии. По данным исследований, сравнивавших эти маркеры, содержание коронарного кальция обладает наилучшей информативностью при осуществлении оценки риска [14-16].

Некоторые факторы, такие как высокий уровень ХС ЛВП 2,3 ммоль/л (90 мг/дл) [17] или указания на долгожительство в семейном анамнезе могут быть ассоциированы с более низким риском.

Панель 5. Оценка риска: ключевые положения

У внешне здоровых лиц ССР обычно является следствием взаимодействия нескольких ФР. На этом основаны оценка и коррекция общего ССР.

Проведение скрининговой оценки ФР, включая липидный профиль, целесообразно у мужчин >40 лет и у женщин >50 лет или в постменопаузе.

Использование шкал оценки риска, таких как SCORE, способствует принятию обоснованных решений относительно терапии, а также помогает избежать как переоценки, так и недооценки риска.

Некоторые пациенты относят себя к категории высокого или очень высокого ССР, что не требует стратификации, но нуждается в немедленной коррекции. Это справедливо для больных с установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, пожилых пациентов с длительным анамнезом СД, лиц с СГХС, ХБП, бляшками в сонных или бедренных артериях, содержанием коронарного кальция >100 или чрезмерно повышенным уровнем Лп(а).

Шкалы оценки риска являются относительно грубыми и требуют внимательного отношения к получаемым результатам.

В электронные шкалы оценки риска, такие как HeartScore (www.heartscore.org) могут быть встроены дополнительные факторы, оказывающие влияние на уровень риска.

Общий подход к коррекции ФР обеспечивается определенной гибкостью; если не удастся обеспечить оптимальный контроль какого-либо ФР, более интенсивное вмешательство, направленное на коррекцию других факторов, может способствовать снижению риска.

Сокращения: Лп(а) — липопротеин(а), СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

4.2. Уровни риска

Оценка общего ССР является частью континуума. Пороговые значения, которые используются для определения высокого риска, являются в какой-то степени, случайными, поскольку они основаны на тех показателях риска, для которых в клинических исследованиях получены очевидные положительные результаты. В реальной клинической практике следует учитывать практические аспекты во взаимосвязи с существующей системой здравоохранения. Выявлять и лечить следует не только пациентов высокого риска, но профессиональное консультирование по вопросам модификации образа жизни должны получить и лица, относящиеся к категории умеренного риска; в ряде случаев потребуются медикаментозная терапия для уменьшения риска атеросклероза.

Лицам с низким риском необходимо дать рекомендации, которые помогут им поддержать этот статус. Таким образом, интенсивность превентив-

Таблица 4

Категории ССР

Очень высокий риск	Лица, имеющие что-либо из нижеперечисленного: Установленное ССЗ атеросклеротического генеза на основании клинических данных или эквивалентных результатов визуализации. Установленное ССЗ включает перенесенный ОКС (ИМ или нестабильную стенокардию), стабильную стенокардию, коронарную реваскуляризацию (ЧКВ, АКШ или другую реваскуляризацию артерий), инсульт и ТИА, ЗПА. ССЗ атеросклеротического генеза, однозначно документированные с помощью визуализирующих методов диагностики, включают изменения, которые являются доказанными предикторами клинических событий, такие как значимые бляшки при коронарной ангиографии или КТ (многососудистое поражение коронарного русла с признаками стеноза >50% двух крупных эпикардальных артерий) или при ультразвуковом исследовании сонных артерий. СД с поражением органов-мишеней ^а либо при наличии, как минимум, трех основных ФР, или длительное течение СД 1 типа с ранним дебютом (>20 лет). Выраженная ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального ССС ≥10% по шкале SCORE. СГХС при наличии ССЗ атеросклеротического генеза или другого значимого ФР.
Высокий риск	Лица, имеющие: Значимое повышение какого-либо ФР, в частности, ОХС >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) или АД ≥180/110 мм рт.ст. Пациенты с СГХС без других значимых ФР. Пациенты с СД без поражения органов-мишеней ^а , при длительности СД ≥10 лет или при наличии другого ФР. Умеренную ХБП (рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального ССС ≥5% и <10% по шкале SCORE.
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД 1 типа <35 лет, СД 2 типа <50 лет) с длительностью СД <10 лет, в отсутствие других ФР. 10-летний риск фатального ССС ≥1% и <5% по шкале SCORE.
Низкий риск	10-летний риск фатального ССС <1% по шкале SCORE.

Примечание: ^а — поражение органов-мишеней включает микроальбуминурию, ретинопатию или нейропатию.

Сокращения: АД — артериальное давление, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное вмешательство на коронарных артериях.

ных мер должна быть индивидуальна и определяться уровнем общего ССР конкретного пациента. Мощным фактором, определяющим общий ССР, является возраст, который можно считать “временем экспозиции”.

В связи с этим, Рабочая группа предлагает следующие категории риска и целевые значения ХС ЛНП, основанные на существующей доказательной базе, разработанные для идеальных условий в отсутствие ограничений. Эта классификация имеет форму рекомендаций, и принятие решения в повседневной практике должно соответствовать конкретной ситуации.

С этими оговорками мы предлагаем классификацию уровней общего ССР, представленную в таблице 4.

4.2.1. Значение неинвазивных визуализирующих методов для оценки общего риска развития ССЗ

Неинвазивные визуализирующие методы обследования могут обнаружить наличие, оценить выраженность и клинические последствия атеросклеротического поражения сосудов. Выявление кальцификации коронарных артерий с помощью нектрастной компьютерной томографии (КТ) дает четкое представление о выраженности атеросклероза и значимо ассоциируется с ССС [18]. Недавно опу-

бликованный метаанализ US Preventive Services Task Force суммировал имеющиеся данные относительно значения нетрадиционных ФР в качестве предикторов риска и показал, что несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований (РКИ), демонстрирующих влияние содержания коронарного кальция на прогноз, использование этого параметра позволяет проводить более точную стратификацию риска [19]. Оценка бляшек в сонных или бедренных артериях с помощью ультразвука является предиктором возникновения ССС, сопоставимым с содержанием коронарного кальция [20-23], а измерение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий представляет собой менее точный предиктор по сравнению с содержанием кальция в коронарных артериях и оценкой бляшки в сонных артериях [16, 24, 25].

При отсутствии клинических проявлений у пациентов с низким и умеренным риском, которым может быть показана терапия статинами (табл. 5), определение наличия ССЗ атеросклеротического генеза с помощью визуализирующих методов может повлиять на выбор лечения с точки зрения как врача, так и пациента. Данные исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) показали, что у 41-57% пациентов, которым планировалась терапия стати-

Таблица 5

Стратегии терапии в зависимости от уровня общего ССР и содержания ХС ЛНП до начала лечения

	Общий ССР (SCORE), %	ХС ЛНП до начала терапии					
		<1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	1,4-1,8 ммоль/л (55-70 мг/дл)	1,8-2,6 ммоль/л (70-100 мг/дл)	2,6-3,0 ммоль/л (100-116 мг/дл)	3,0-4,9 ммоль/л (116-190 мг/дл)	≥4,9 ммоль/л (≥190 мг/дл)
Первичная профилактика	<1, низкий риск	МОЖ	МОЖ	МОЖ	МОЖ	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^a /Уровень ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1-5, умеренный риск (см. табл. 4)	МОЖ	МОЖ	МОЖ	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^a /Уровень ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5-10, высокий риск (см. табл. 4)	МОЖ	МОЖ	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^a /Уровень ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Вторичная профилактика	≥10, или очень высокий ССР при наличии факторов риска (см. табл. 4)	МОЖ	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^a /Уровень ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Очень высокий ССР	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^a /Уровень ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: МОЖ — модификация образа жизни, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

нами, уровень коронарного кальция составил 0, а 10-летний ССР, ассоциированных с атеросклерозом, был низким (1,5-4,9%) [26]. Наоборот, частота событий, связанных с ССЗ атеросклеротического генеза и ишемической болезнью сердца (ИБС) у лиц с содержанием коронарного кальция >100 ед. Агатстона, составляла 18,9 и 12,7 на 1 тыс. человеко-лет, соответственно [18]. По сравнению со стратегией, направленной на терапию всех пациентов, оценка коронарного кальция с целью принятия решения о необходимости длительного лечения статинами продемонстрировала свою экономическую эффективность [27]. Следует отметить, что содержание кальция в коронарных артериях часто очень низкое у пациентов моложе 45 лет с тяжелой семейной гиперхолестеринемией (СГХС), включая гомозиготную форму заболевания, и поэтому этот метод имеет очень низкую специфичность для данной популяцию.

Выявление стеноза коронарной артерии >50% и оценка состава бляшки с помощью КТ-коронарной ангиографии также обладает более высокой прогностической ценностью, чем традиционные модели страти-

фикации риска [28]. В результате, при отсутствии симптомов у пациентов с умеренным риском, обнаружение уровня коронарного кальция >100 ед. Агатстона и выявление бляшки в сонной или бедренной артерии с помощью ультразвукового исследования приведут к изменению категории риска в сторону его повышения. Следовательно, использование методов, позволяющих обнаружить эти маркеры, могут иметь значение у данной категории пациентов (см. *Рекомендации по использованию визуализирующих методов исследования с целью оценки риска развития ССЗ атеросклеротического генеза* ниже) [14-16]. В целом, определение уровня коронарного кальция с помощью КТ можно проводить пациентам низкого и умеренного риска, у которых не удастся достичь целевых значений ХС ЛНП с помощью мероприятий по изменению образа жизни, когда встает вопрос о необходимости медикаментозного лечения (табл. 5). Использование визуализирующих методов с целью определения наличия и выраженности атеросклеротического поражения сосудов у пациентов низкого риска, которым не планируется терапия статинами, не оправдано вследствие их невысокой прогно-

стической значимости, а также высокой стоимости и лучевой нагрузки при измерении уровня коронарного кальция, особенно в группе женщин, относящихся к категории низкого риска [29]. Следует отметить, что уровень коронарного кальция увеличивается на фоне терапии статинами; соответственно, этот показатель у пациентов, получающих лечение статинами, следует оценивать очень тщательно.

Рекомендации по использованию визуализирующих методов исследования с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Выявление атеросклеротической бляшки в артерии (сонной или бедренной) при ультразвуковом исследовании следует считать фактором, способствующим изменению уровня риска у пациентов, относящихся к категориям низкого или умеренного риска [29, 30].	IIa	B
Определение содержания коронарного кальция с помощью КТ исследованию можно считать фактором, способствующим изменению уровня риска, при оценке ССР у пациентов без клинических проявлений, относящихся к категориям низкого или умеренного риска [14-16, 24, 26].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

4.2.2. Стратегии терапии, основанные на оценке риска

В таблице 5 приведены стратегии терапии в зависимости от уровня общего ССР и содержания ХС ЛНП. Такой ступенчатый подход основан на данных многочисленных метаанализов и РКИ, которые продемонстрировали соответствующее постепенное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза в ответ на уменьшение уровней ОХС и ХС ЛНП (см. ниже *Рекомендации по оценке риска ССЗ*) [31-41]. Все эти данные однозначно свидетельствуют о том, что поскольку уменьшение относительного риска пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, а абсолютное снижение ХС ЛНП, являющееся следствием применения конкретного препарата, зависит только от исходного уровня ХС ЛНП, при любом исходном уровне риска абсолютное уменьшение риска тем больше, чем выше был исходный уровень ХС ЛНП. Рекомендации по конкретной лекарственной терапии приведены в разделе 8.

Рекомендации по оценке риска ССЗ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется осуществлять оценку общего риска с использованием шкал, таких как SCORE, взрослым пациентам >40 лет при отсутствии клинических проявлений, не имеющих ССЗ, СД, ХБП, СГХС или уровня ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл).	I	C

Рекомендуется идентифицировать пациентов высокого и очень высокого риска на основании документированных ССЗ, СД, умеренно выраженных или тяжелых заболеваний почек, значительно повышенных отдельных ФР, СГХС или высокого риска по шкале SCORE. Такие пациенты должны в первую очередь получить консультацию и рекомендации по коррекции всех ФР.

Шкалы оценки риска, разработанные для общей популяции, не рекомендованы для оценки ССР у пациентов с СД или СГХС.

I	C
III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

5. Липиды и липопротеины

5.1. Биологическая роль липидов и липопротеинов

В плазме липопротеины осуществляют транспортировку липидов к тканям для утилизации энергии, отложения липидов в тканях, образования стероидных гормонов, а также образования желчных кислот. Липопротеины состоят из эстерифицированного и неэстерифицированного ХС, ТГ и фосфолипидов, а также белковых компонентов, называемых апо-липопротеинами, которые являются структурными компонентами, лигандами для связывания клеточных рецепторов, а также активаторами или ингибиторами ферментов.

В крови присутствуют 6 основных классов липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), ЛНП, Лп(а) и ЛВП (табл. 6 и Дополнительный рисунок 5).

5.2. Роль липидов и липопротеинов в патофизиологии атеросклероза

Все апоВ-содержание липопротеинов, диаметр которых <70 нм, включая мелкие липопротеины, богатые ТГ, и их ремнанты способны проникать через эндотелиальный барьер, особенно в случае наличия эндотелиальной дисфункции, где они могут быть захвачены после взаимодействия с внеклеточными структурами, такими как протеоглики [42]. АпоВ-содержащие липопротеины, которые задерживаются в стенке артерий, инициируют сложный процесс, результатом которого является отложение липидов и формирование атеромы [43].

Длительный контакт с апоВ-содержащими липопротеинами ведет к тому, что с течением времени в артериальной стенке начинают откладываться и другие частицы, и начинает расти и прогрессировать атеросклеротическая бляшка. В среднем, у пациентов с высокой концентрацией апоВ-содержащих липопротеинов в плазме будет откладываться больше

Таблица 6

Физические и химические свойства липопротеинов плазмы человека

	Плотность (г/мл)	Диаметр (нм)	ТГ (%)	Эфиры ХС (%)	ФЛ (%)	ХС (%)	апо	
							Основные	Другие
Хиломикроны	<0,95	80-100	90-95	2-4	2-6	1	апоВ-48	апоА-I, А-II, А-IV, А-V
ЛОНП	0,95-1,006	30-80	50-65	8-14	12-16	4-7	апоВ-100	апоА-I, С-II, С-III, Е, А-V
ЛПП	1,006-1,019	25-30	25-40	20-35	16-24	7-11	апоВ-100	апоС-II, С-III, Е
ЛНП	1,019-1,063	20-25	4-6	34-35	22-26	6-15	апоВ-100	
ЛВП	1,063-1,210	8-13	7	10-20	55	5	апоА-I	апоА-II, С-III, Е, М
Лп(а)	1,006-1,125	25-30	4-8	35-46	17-24	6-9	апоА	апоВ-100

Сокращения: апо — аполипопротеины, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, ТГ — триглицериды, ФЛ — фосфолипиды.

частиц, и аккумуляция липидов будет происходить быстрее, что приведет к увеличению содержания липидов и прогрессии атеросклеротической бляшки.

Поскольку с течением времени, по мере отложения новых частиц апоВ-содержащих липопротеинов, происходит рост атеросклеротической бляшки, ее размер будет определяться как концентрацией циркулирующих ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, так и общей продолжительностью контакта с этими липопротеинами. Таким образом, выраженность атеросклероза у конкретного пациента будет пропорциональна общему времени контакта с этими липопротеинами [44].

В итоге, увеличение размера атеросклеротической бляшки параллельно с изменением ее состава достигают критической точки, что может привести к разрыву бляшки с формированием тромба, который вызывает острую окклюзию кровотока и ведет к нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда (ИМ) или смерти. Следовательно, риск острого ССС, обусловленного атеросклерозом, быстро возрастает по мере отложения в стенке сосудов большого количества апоВ-содержащих липопротеинов и увеличения бляшки. Это обосновывает необходимость соблюдения здорового образа жизни с целью поддержания низкого уровня апоВ-содержащих липопротеинов на протяжении всей жизни для замедления прогрессирования атеросклероза; это также объясняет необходимость проведения терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза [44].

5.3. Доказательства причинной связи липидов и липопротеинов с риском ССЗ атеросклеротического генеза

5.3.1. ЛНП и риск атеросклероза

Уровень ХС ЛНП плазмы отражает количество ХС, переносимого частицами ЛНП, самыми многочисленными апоВ-содержащими липопротеинами, и оценивает концентрацию циркулирующих ЛНП.

Многочисленные эпидемиологические исследования, исследования с менделевской рандомизацией и РКИ однозначно свидетельствуют о логарифмической зависимости между абсолютным изменением уровня ХС ЛНП плазмы и риском ССЗ атеросклеротического генеза [34, 45-50]. Схожие результаты этих исследований, а также имеющиеся данные биологических и экспериментальных исследований формируют убедительную доказательную базу, свидетельствующую о том, что ХС ЛНП имеют причинно-следственную связь с риском развития ССЗ атеросклеротического генеза, а также о том, что снижение уровня ХС ЛНП приводит к уменьшению риска ССЗ пропорционально абсолютному снижению ХС ЛНП [2, 51].

Более того, исследования с менделевской рандомизацией показали, что длительно сохраняющийся низкий уровень ХС ЛНП ассоциируется со значительным уменьшением риска ССС по сравнению с более коротким периодом сохраняющегося пониженного содержания ХС ЛНП (который достигается, например, в ходе РКИ) [48, 52]. Эти данные убедительно свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что частицы ЛНП обладают не только причинно-следственной связью с риском ССЗ атеросклеротического генеза, но оказывают и кумулятивный эффект. Следовательно, влияние ХС ЛНП на риск ССЗ, обусловленных атеросклерозом, по-видимому, определяется как абсолютным их содержанием, так и длительность контакта с ХС ЛНП [2].

Клиническая эффективность снижения ХС ЛНП определяется уменьшением циркулирующих частиц ЛНП, что оценивается по уровню апоВ, который обычно отражает уменьшение количества ХС, переносимого этими частицами [2, 53]. Следовательно, клиническая эффективность терапии, направленной на снижение ХС ЛНП путем уменьшения количества частиц ЛНП, будет пропорциональна абсолютному снижению ХС ЛНП, поскольку — в среднем — редукция ХС ЛНП и частиц ЛНП будет происходить параллельно [34, 50, 54, 55]. Напротив, клиническая эффективность лечения, которое направлено на сни-

жение ХС ЛНП за счет механизмов, изменяющих его состав, может не быть пропорциональным абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, а окажется пропорционально абсолютному изменению концентрации частиц ЛНП, что может быть оценено при определении уровня апоВ [2, 53].

5.3.2. Липопротеины, богатые ТГ, и риск атеросклероза

Частицы ЛОНП, богатые ТГ, и их ремнанты переносят основное количество циркулирующих ТГ. Следовательно, концентрация ТГ в плазме отражает концентрацию циркулирующих апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ.

Повышенный уровень ТГ плазмы ассоциируется с возрастанием риска ССЗ атеросклеротического генеза, однако эта ассоциация нивелируется после корректировки по уровню не-ХС ЛВП, отражающему общую концентрацию всех апоВ-содержащих липопротеинов [45]. Аналогично, снижение уровня ТГ с помощью фибратов уменьшает риск ССС в той же степени, что и терапия, направленная на снижение ХС ЛНП, при оценке на ед. изменения уровня не-ХС ЛВП [50], что свидетельствует о том, что влияние ТГ плазмы на ССЗ атеросклеротического генеза опосредуется динамикой концентрации липопротеинов, богатых ТГ, что отражается уровнем не-ХС ЛВП.

Результаты исследований с менделевской рандомизацией также свидетельствуют о том, что между уровнем ТГ плазмы и риском ИБС может присутствовать причинно-следственная связь; однако эти данные следует оценивать осторожно, поскольку все изменения содержания ТГ также ассоциируются с динамикой ХС ЛВП, ХС ЛНП или Лп(а) [56–59]. Недавно проведенное исследование с менделевской рандомизацией показало, что варианты липопротеинлипазы, снижающей уровень ТГ, и варианты рецепторов ЛНП, способствующих снижению ХС ЛНП, оказывают одинаковый эффект на риск ССЗ атеросклеротического генеза из расчета на ед. изменения уровня апоВ, и это значит, что все апоВ-содержащие липопротеины обладают одинаковым воздействием на риск ИБС [53]. В целом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что влияние липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов на риск ССЗ атеросклеротического генеза определяется концентрацией циркулирующих апоВ-содержащих частиц, а не уровнем ТГ как таковым.

5.3.3. ЛВП и риск атеросклероза

Данные обсервационных эпидемиологических исследований однозначно подтверждают наличие обратной зависимости между уровнем ХС ЛВП в плазме и риском ССЗ атеросклеротического генеза [45, 60]. Напротив, результаты исследований с менделевской рандомизацией не подтверждают данные о причинно-следственной связи между ХС ЛВП и риском

ССЗ, обусловленных атеросклерозом [49, 61, 62]. Однако эти результаты следует оценивать с осторожностью, поскольку большинство генетических вариантов, ассоциированных с ХС ЛВП, также ассоциируются с противоположно направленными изменениями ТГ, ХС ЛВП или обоих этих параметров, что весьма затрудняет оценку влияния ХС ЛВП на риск ССЗ атеросклеротического генеза по данным исследований, использующих менделевскую рандомизацию. Кроме этого, результаты РКИ не доказали, что повышение уровня ХС ЛВП с помощью терапии приводит к уменьшению риска ССС [63–67]. В исследовании dal-OUTCOMES (Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome) терапия ингибитором протеина, переносящего эфиры ХС, дальцетрапибом способствовала повышению уровня ХС ЛВП без существенного влияния на ХС ЛНП или апоВ, но не привела к уменьшению риска основных ССС [65]. Аналогично, в исследованиях ACCELERATE (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Esther Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at High-Risk for Vascular Outcomes) и REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification) применение ингибиторов протеина, переносящего эфиры ХС, привело к увеличению содержания ХС ЛВП более чем в 2 раза, но не оказало влияния на риск ССС помимо того, что было обусловлено умеренным снижением содержания апоВ [2, 63, 64]. Более того, в нескольких РКИ было показано, что прямое введение миметиков ЛВП повышает уровень ХС ЛВП в плазме, но не замедляет прогрессирование атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [68, 69].

Таким образом, в настоящее время нет доказательств, полученных в рандомизированных или генетических исследованиях, которые бы подтверждали, что повышение уровня ХС ЛВП в плазме способствует уменьшению риска ССЗ атеросклеротического генеза. Неизвестно, будет ли терапия, влияющая на функцию частиц ЛВП, уменьшать риск ССЗ.

5.3.4. Лп(а) и риск атеросклероза

Лп(а) — это ЛНП-подобная частица, связанная с апоА [70]. Размер молекулы <70 нм в диаметре, и она может свободно проходить через эндотелиальный барьер, где она может — по аналогии с ЛНП — задержаться в артериальной стенке, что способствует повышению риска атеросклероза. Проатерогенный эффект Лп(а) также связан с прокоагулянтным действием, поскольку Лп(а) имеет структуру, схожую со строением плазминогена, а также он обладает провоспалительными свойствами, что, по-видимому, обусловлено с переносом окисленных фосфолипидов [71].

Высокая концентрация Лп(а) в плазме ассоциируется с повышенным риском ССЗ атеросклеротиче-

ского генеза, но для большинства людей этот ФР менее значим, чем ХС ЛНП [72, 73]. Напротив, результаты исследований с менделевской рандомизацией убедительно демонстрируют, что длительный в течение жизни контракт с повышенным уровнем Лп(а) имеет сильную причинно-следственную ассоциацию с высоким риском ССЗ [74, 75]. Хотя РКИ, изучавшие влияние терапии, направленной на снижение Лп(а) на 20-30% (включая ниацин и ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС), не подтвердили, что снижение Лп(а) ведет к уменьшению риска ССЗ, помимо эффекта, обусловленного снижением уровня апоВ-содержащих липопротеинов, недавно полученных данные о применении ингибиторов PCSK9 подтверждают возможное значение снижения Лп(а) для уменьшения риска ССЗ [76].

Эти противоречия, возможно, были разрешены недавно проведенным исследованием с менделевской рандомизацией, которое показало, что причинно-следственная связь Лп(а) с ССЗ атеросклеротического генеза пропорциональна степени абсолютного снижения уровня Лп(а) в плазме. Результаты этого исследования также свидетельствуют о том, что лица с чрезмерно повышенным уровнем Лп(а) >180 мг/дл (>430 ммоль/л) подвержены повышенному риску развития ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни, аналогично пациентам с гетерозиготной СГХС. Поскольку ~90% количества Лп(а) являются наследственно обусловленными, возможно, чрезмерно повышенный уровень Лп(а) представляет собой новую наследственную дислипидемию, которая ассоциирована с очень высоким риском развития ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни, а ее распространенность вдвое выше, чем СГХС [77]. Однако результаты этого исследования [77] и исследования HPS2-THRIVE (Heart Protection Study-2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) [78] продемонстрировали, что для клинически значимого уменьшения риска развития ССЗ атеросклеротического генеза требуется большое абсолютное изменение уровня Лп(а).

5.4. Лабораторное определение уровней липидов и липопротеинов

Определение уровней липидов и липопротеинов используется для оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза и принятия решения о проведении терапии. Количественная оценка липидов плазмы может быть выполнена в цельной плазме, а количественная оценка липопротеинов может быть осуществлена за счет измерения их белковых компонентов. Обычно липопротеины классифицируются в зависимости от плотности (табл. 6).

5.4.1. Определение липопротеинов

Учитывая ведущую роль апоВ-содержащих липопротеинов в развитии и прогрессировании атеро-

склероза, идеальным было бы прямое измерение концентрации циркулирующих апоВ-содержащих атерогенных липопротеинов с целью оценки риска и выбора терапии. Поскольку все апоВ-содержащие липопротеины — в т.ч., ЛОНП, ремнантные частицы, богатые ТГ, и ЛНП — содержат одну и ту же молекулу апоВ, количество апоВ непосредственно отражает количество атерогенных частиц в плазме.

Доступны стандартизованные, автоматизированные, точные и недорогие методы определения апоВ. Для их определения не требуется сдавать кровь натощак, поскольку даже после приема пищи апоВ-48-содержащие хиломикроны обычно не превышают 1% от общей концентрации циркулирующих апоВ-содержащих липопротеинов. Кроме того, аналитические возможности методов определения апоВ лучше по сравнению с методами определения циркулирующих ХС ЛНП и не-ХС ЛВП [79].

5.4.2. Определение липидов

В клинической практике обычно не проводится прямое определение концентрации липопротеинов плазмы, а оценивается содержание в них ХС. В организме человека ОХС обычно распределен между тремя основными классами липопротеинов: ЛОНП, ЛНП и ЛВП. Небольшое количество ХС также содержится в двух других классах липопротеинов: ЛПП и Лп(а). В ходе стандартной оценки липидного профиля измеряется концентрация ОХС и ХС ЛВП, а также ТГ. С помощью этих данных можно определить концентрацию ХС ЛНП.

Уровень ХС ЛНП в плазме также можно измерить прямым методом с помощью ферментативного метода или ультрацентрифугирования, однако в клинической практике его обычно рассчитывают по формуле Фридвальда:

$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ}/2,2)$ в ммоль/л
или

$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ}/5)$ в мг/дл

Хотя этот метод удобен, определение ХС ЛНП расчетным методом Фридвальда имеет ряд хорошо известных ограничений: (i) возможна методологическая ошибка, поскольку формула требует трех отдельно определяемых показателей — ОХС, ТГ и ХС ЛВП и (ii) предполагается, что в ЛОНП содержится постоянное соотношение ХС/ТГ. При высоком уровне ТГ (>4,5 ммоль/л или >400 мг/дл) эта формула не может быть использована. Это особенно важно, если образцы крови были получены не натощак.

Для устранения проблем, связанные с расчетным определением ХС ЛНП, были разработаны прямые ферментативные методы определения ХС ЛНП. Эти методы доступны в виде готовых наборов для автоматического определения. Определение ХС ЛНП с помощью уравнения Фридвальда и прямым методом одинаково: не-ХС ЛВП — ХС ЛОНП, что пред-

ставляет собой общее количество ХС, переносимого биохимически определяемыми фракциями ЛНП, ЛПП и Лп(а).

В общей популяции результаты определения ХС ЛНП расчётным и прямыми методами коррелируют между собой [80-83]. Однако было показано, что определение ХС ЛНП расчётным методом приводит к заниженным показателям при уровне ТГ ≥ 2 ммоль/л (177 мг/дл) [81, 82]. При очень низких значениях ХС ЛНП расчётный метод также может вводить в заблуждение, особенно в случае высокого уровня ТГ [81, 84-86]. С целью устранения проблем, возникающих при использовании формулы Фридвальда, были предложены модификации расчётного метода определения ХС ЛНП, однако неизвестно, имеют ли эти модификации преимущество перед формулой Фридвальда в случае оценки ССР [81, 85-87]. Важно учитывать, что метод прямого определения ХС ЛНП также имеет ряд ограничений, включая возможность систематической ошибки и неточность при использовании у пациентов с дислипидемиями, особенно при наличии высокого уровня ТГ [88-90].

В качестве альтернативы расчётному определению ХС ЛНП можно рассчитать не-ХС ЛВП как ТГ — ХС ЛПВ, что отражает количество ОХС, переносимого всеми атерогенными апоВ-содержащими липопротеинами, включая богатые ТГ частицы ЛОНП и их ремнанты [100].

Доступно несколько методов определения Лп(а). Основную проблему при разработке аналитических методов определения Лп(а) представляют сложная молекулярная структура Лп(а) и вариации размеров апоА. На существующие методики в различной степени влияют изоформы апоА [91]. Кроме того, различные методики позволяют определить концентрацию Лп(а) либо в виде молярной концентрации (нмоль/л), либо в виде массы (мг/дл), а конвертация между молярностью и массой зависит как от размеров, так и от концентрации [91-93]. Следовательно, необходима стандартизация методов с целью определения надёжной и воспроизводимой методики количественного определения массы Лп(а) или количества частиц [92].

5.4.3. Натощак или не натощак?

Традиционно забор образцов крови для определения содержания липидов рекомендуется осуществлять натощак. Недавно проведенные исследования, сравнивавшие образцы, полученные натощак и не натощак, показали, что для большинства параметров разница очень мала [85, 94-100]. В крупных популяционных исследованиях использовали образцы, полученные не натощак [100]. По данным большинства исследований, в образцах, полученных не натощак, определяется более высокое содержание ТГ на $\sim 0,3$ ммоль/л (27 мг/дл) [100, 101]. В среднем для большинства людей такая разница не имеет кли-

нического значения. На самом деле, во многих рекомендациях предпочтение отдается образцам, полученным не натощак [100, 102, 103].

Для осуществления общей скрининговой оценки риска образцы, полученные не натощак, обладают той же прогностической значимостью, что и образцы, забранные натощак [104]. Практические преимущества получения образцов крови не натощак, включая лучшее восприятие со стороны пациентов, перевешивают потенциальную неточность у ряда больных, хотя при этом возможны погрешности при определении ряда ключевых параметров, например, уровня глюкозы натощак. При этом, даже с учетом того, что в большинстве случаев возможно использование образцов, полученных не натощак, полученные результаты расчётного определения ХС ЛНП следует интерпретировать с осторожностью у пациентов с метаболическим синдромом (МС), СД или гипертриглицеридемией.

5.5. Рекомендации по определению липидов и липопротеинов с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза

Определение уровня ОХС плазмы необходимо для определения риска по шкале SCORE, хотя включение в шкалу ХС ЛНП могло бы увеличить достоверность оценки риска с помощью шкалы SCORE. Таким образом, для оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза по шкале SCORE или другим калькуляторам (большинство которых также учитывает уровни ОХС и ХС ЛНП) у конкретного пациента необходимо определить как ОХС, так и ХС ЛНП.

Уровень ХС ЛНП плазмы следует измерить с целью оценки риска ССЗ, который может быть модифицировать с помощью терапии, направленной на снижение ХС ЛНП, а также для выявления чрезмерного повышения ХС ЛНП, что будет свидетельствовать о высоком риске развития ССЗ атеросклеротического генеза на протяжении всей жизни в результате длительного кумулятивного воздействия высокого содержания атерогенных липопротеинов, например, при СГХС. Содержание ХС ЛНП можно оценивать прямым или расчётным методом.

Уровень ТГ плазмы следует определять с целью выявления лиц, у которых модифицируемый риск ССЗ атеросклеротического генеза выше, чем уровень, определяемый только по значению ХС ЛНП, вследствие повышенной концентрации атерогенных апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов, а также для выявления пациентов, у которых возможна недооценка уровня риска на основании определения ХС ЛНП либо из-за заниженных показателей циркулирующих частиц ЛНП, либо содержания ХС, переносимого этими частицами, например, при очень низких уровнях ЛНП. Это может иметь особое значение при СД или МС.

В целом, показатели ХС ЛНП, не-ХС ЛВП и апоВ тесно коррелируют между собой. Поэтому, как правило, определение этих параметров обеспечивают одинаковую информацию относительно риска ССЗ атеросклеротического генеза [45, 105-108]. Однако в некоторых случаях — например, у лиц с повышенным уровнем ТГ, с СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП — уровень ХС ЛНП, определенный с помощью прямого или расчетного метода, может не отражать истинные значения концентрации ОХС, переносимого ЛНП, и, что еще важнее, общей концентрации апоВ-содержащих липопротеинов, что, соответственно, приведет к недооценке риска ССЗ. Примерно у 20% пациентов возможны расхождения между уровнем ХС ЛНП и уровнем апоВ [85, 109].

Учитывая потенциальную неточность определения ХС ЛНП при дислипидемии, у пациентов с СД или повышенным уровнем ТГ, а также у больных с очень низким уровнем ХС ЛНП, пациентам с высоким уровнем ТГ плазмы рекомендуется определять и апоВ, и не-ХС ЛВП как часть рутинного обследования при оценке липидного профиля. Поскольку апоВ точно отражают общую концентрацию атерогенных частиц при любых условиях, определение этого показателя предпочтительно для дальнейшей более точной оценки ССР, который может быть модифицирован с помощью гиполипидемической терапии.

Лп(а) имеет структуру, аналогичную структуре плазминогена, он связывается с рецепторами к плазминогену, что ведет к повышению риска тромбозов (протромботический фактор). Лп(а) следует определять хотя бы однажды в течение жизни, если это возможно, с целью выявления лиц, которые имеют наследственно обусловленный чрезмерно повышенный уровень Лп(а) ≥ 180 мг/дл (≥ 430 ммоль/л) и, соответственно, очень высокий риск ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни, который приблизительно эквивалентен риску, ассоциированному с СГХС. Кроме того, такая стратегия позволяет выявить лиц с менее существенным повышением Лп(а), у которых риск ССЗ атеросклеротического генеза будет выше, чем отражаемый шкалой SCORE или результатами определения других параметров липидного профиля. Было показано, что определение Лп(а)

обеспечивает клинически значимое изменение стратификации риска в ряде ситуаций, следовательно, этот метод следует использовать у пациентов с пограничными значениями расчетного 10-летнего риска (умеренный/высокий риск) [110-112].

Рекомендации по определению липидов и липопротеинов с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза суммированы ниже.

6. Терапевтические мишени и цели

В предыдущих Рекомендациях ЕОА/ЕОК по лечению дислипидемий [1, 113], а также в других рекомендациях по коррекции уровня ХС с целью уменьшения ССР у взрослых [40, 114] подчеркивается важность снижения уровня ХС ЛНП для предупреждения ССЗ атеросклеротического генеза. По мнению экспертов Рабочей группы ЕОК, сведение информации о профилактике ССЗ лишь к данным РКИ ограничивает потенциальные возможности, касающиеся предупреждения ССЗ атеросклеротического генеза. В настоящее время существует большое количество информации, основанной на многочисленных данных (фундаментальных исследований, клинических наблюдений, генетических, эпидемиологических исследований, РКИ и т.п.), которые обеспечивают понимание причин возникновения атеросклероза и возможностей его предупреждения. Эксперты Рабочей группы осознают потенциальные ограничения некоторых источников доказательств, а также понимают, что в РКИ не проводилось систематизированной оценки различных целевых уровней ХС ЛНП, однако полагают необходимым рассматривать общий объем имеющихся доказательств. Особое внимание уделялось результатам метаанализов, подтверждающих дозозависимое уменьшение риска ССЗ атеросклеротического генеза на фоне применения ХС ЛНП-снижающих препаратов; чем больше абсолютное снижение уровня ХС ЛНП, тем в большей степени уменьшается ССР [35, 36, 50, 115]. Благоприятные эффекты, связанные с уменьшением уровня ХС ЛНП, не специфичны для терапии статинами [33]. Не был определен уровень ХС ЛНП, ниже которого возможно развитие нежелательных явлений.

Рекомендации по определению уровня липидов с целью оценки ССР

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
ОХС следует определять с целью оценки общего ССР по шкале SCORE.	I	C
Определение ХС ЛВП рекомендуется для дальнейшей более точной оценки риска с использованием шкалы SCORE он-лайн.	I	C
Определение ХС ЛНП рекомендуется в качестве первичного анализа для скрининга, диагностики и терапии.	I	C
Определение ТГ рекомендуется как часть рутинного определения липидного профиля.	I	C
Определение не-ХС ЛВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.	I	C
Определение апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, МС или очень низким уровнем ХС ЛНП. Этот метод может быть альтернативой определению ХС ЛНП, в качестве первичного анализа для скрининга, диагностики и терапии, и ему следует отдавать предпочтение перед определением не-ХС ЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.	I	C
Определение Лп(а) следует выполнять хотя бы однократно всем взрослым в течение жизни с целью выявления лиц с очень высоким наследственным уровнем Лп(а) ≥ 180 мг/дл (≥ 430 ммоль/л), у которых риск ССЗ атеросклеротического генеза аналогичен риску, ассоциированному с гетерозиготной СГХС.	IIa	C
Определение Лп(а) может быть целесообразно некоторым пациентам с семейным анамнезом раннего дебюта ССЗ, а также для уточнения степени риска у пациентов с пограничным уровнем риска (умеренным/высоким).	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: апоВ — аполипопротеин В, Лп(а) — липопротеин(а), МС — метаболический синдром, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Существуют выраженные колебания уровней ХС ЛНП в ответ на диетотерапию и применение лекарственных препаратов [31], что традиционно учитывается при подборе индивидуального лечения. Уменьшение ССР должно быть индивидуально, а определение целевых показателей упрощает этот процесс. Предполагается, что терапевтический подход с учетом целевых уровней может улучшить приверженность к терапии, хотя это мнение еще окончательно не подтверждено. По этим причинам эксперты Рабочей группы сохраняют подход к гиполипидемической терапии, основанный на определении целевых показателей. Имеются также доказательства того, что снижение ХС ЛНП ниже уровней, приведенных в предыдущих Рекомендациях ЕОА/ЕОК, приводит к дальнейшему уменьшению количества ССС, обусловленных атеросклерозом [34, 116, 117]. Таким образом, представляется оправданным снижать уровень ХС ЛНП до минимально возможных значений, по крайней мере, у пациентов очень высокого риска, поэтому снижение ЛНП должно достигать, как минимум, 50% от исходного уровня параллельно с достижением целевых показателей.

Достижение целевых показателей уровня липидов является частью стратегии, направленной на уменьшение ССР, как это показано в таблице 7. Обоснование других целевых показателей приведено в Рекомендациях ЕОК по профилактике 2016г [10].

Терапевтический подход к липидмодифицирующей терапии, основанный на достижении целевых показателей, имеет целью уменьшение риска атеросклероза путем последовательного снижения уровней ХС ЛНП до значений, которые были получены в последних крупных исследованиях ингибиторов

PCSK9. В связи с этим, для пациентов категории очень высокого риска, как при вторичной, так и при (редко) первичной профилактике рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). Пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно такое же, как первое) на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП $< 1,0$ ммоль/л (< 40 мг/дл) [119, 120]. Пациентам с высоким ССР рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл). Для пациентов умеренного риска рекомендовано целевые уровни ХС ЛНП составляют $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл), а при низком риске целевые значения могут составлять $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл) (см. Рекомендации по целевым значениям ХС ЛНП на фоне терапии и Дополнительную таблицу 2).

Определены также вторичные цели в отношении уровней не-ХС ЛВП и апоВ; они имеют менее отчетливые градации, поскольку не так тщательно изучались в РКИ. Целевые значения для не-ХС ЛВП должны быть на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень ХС ЛНП; коррекция гиполипидемической терапии в соответствии с этими вторичными целевыми показателями может потребоваться у пациентов с очень высоким риском после достижения целевых значений ХС ЛНП, хотя клинические преимущества такого подхода с точки зрения прогноза еще необходимо изучить. При использовании вторичных целевых параметров следует ориентироваться на следующие значения:

(i) не-ХС ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и <3,4 ммоль/л (<130 мг/дл) у лиц с очень высоким, высоким и умеренным риском, соответственно [121-123] и (ii) апоВ <65 мг/дл, <80 мг/дл и <100 мг/дл при очень высоком, высоком и умеренном общем ССР, соответственно [121, 123, 124].

К настоящему моменту в клинических исследованиях не установлены целевые показатели для ХС

ЛВП или ТГ, хотя увеличение уровня ХС ЛВП является предиктором регресса атеросклероза, а низкий уровень ХС ЛВП ассоциируется с увеличением риска событий и смертности у больных ИБС, даже при низких показателях ХС ЛНП. Врачи должны на оценке общей клинической ситуации при принятии решения о дальнейшей интенсификации терапии у пациентов с высоким или очень высоким общим ССР.

Рекомендации по целевым значениям ХС ЛНП

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
При вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска ^с рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня ^д с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [33-35, 119, 120].	I	A
При первичной профилактике у пациентов очень высокого риска, но в отсутствие СГХС ^с , рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня ^д с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [34-36].	I	C
При первичной профилактике у пациентов очень высокого риска с СГХС следует снижать уровень ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня ^д с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).	Ila	C
Пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно такое же, как первое) на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл) [119, 120].	IIb	B
Пациентам с высоким ССР ^с рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня ^д с достижением целевых значений <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) [34, 35].	I	A
Пациентам с умеренным риском ^с следует рекомендовать целевой уровень ХС ЛНП составляет <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [34].	Ila	A
Пациентам с умеренным риском ^с можно рекомендовать целевой уровень ХС ЛНП составляет <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл) [36].	IIb	A

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — для определения см. таблицу 4, ^д — термин "исходный" относится к уровню ХС ЛНП у пациента, не получающего терапию, направленную на снижение ХС ЛНП. У лиц, которые получают такую терапию, потенциальный исходный (до начала лечения) уровень ХС ЛНП следует установить, основываясь на эффективности конкретного лекарственного препарата или комбинации препаратов.

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

7. Изменения образа жизни, направленные на улучшение липидного профиля плазмы

Важнейшая роль питания для предупреждения ССЗ атеросклеротического генеза всесторонне рассмотрена в литературе [125-129]. Диетические факторы влияют на развитие ССЗ как непосредственно, так и через эффекты, опосредованные традиционными ФР, такими как липиды плазмы, АД и уровень глюкозы.

Тем не менее, данные, подтверждающие причинно-следственную связь между диетой и риском ССЗ атеросклеротического генеза, были получены косвенным путем в РКИ, продемонстрировавших, что высокое употребление насыщенных жиров приводит к повышению уровня ХС ЛНП, а также когортных исследованиях, генетических эпидемиологических и рандомизированных исследованиях, свидетельствующих о том, что более высокие показатели ХС ЛНП ассоциируются с развитием ССЗ атеросклеротического генеза.

Недостаточно единообразие результатов исследований связано как с особенностями методологии (главным образом, недостаточным размером выборки или небольшой продолжительностью исследования), так и с трудностями оценки воздействия какого-либо одного диетического фактора независимо от других

особенностей диеты [130]. Действительно, поскольку пища представляет собой смесь различных нутриентов и других компонентов, некорректно связывать влияние питания на состояние здоровья лишь с одним его компонентом. Более того, если необходимо поддерживать поступление энергии на постоянном уровне, уменьшение употребления в пищу одного из макронутриентов обязательно приведет к увеличению употребления другого. Качественный состав такого замещения (например, насыщенные жиры или высокорафинированные зерновые продукты) может повлиять на результат, модифицировав эффект замещенного продукта. Эти ограничения требуют соблюдения осторожности при интерпретации результатов РКИ или даже метаанализов РКИ в отношении влияния единичных изменений диеты на риск ССЗ [130].

Для того, чтобы хотя бы частично преодолеть эти сложности, в последние годы исследования, посвященные характеру питания, фокусируются на взаимосвязи ССЗ атеросклеротического генеза, с одной стороны, пищи и характера питания (а не отдельных нутриентов), с другой. Последовательные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что увеличение употребления фруктов, овощей с низким содержанием крахмала, орехов, бобовых, рыбы, овощных масел, йогуртов и цельнозерновых

Таблица 7

Цели терапии, направленной на предупреждение ССЗ

Курение	Отсутствие воздействия табака в любой форме.
Диета	Здоровое питание с низким содержанием насыщенных жиров и предпочтительным употреблением цельнозерновых продуктов, овощей, фруктов и рыбы.
Физическая активность	3,5-7 ч умеренной или интенсивной физической нагрузки в неделю или 30-60 мин в течение большинства дней.
Масса тела	ИМТ 20-25 кг/м ² , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины).
АД	<140/90 мм рт.ст. ^a
ХС ЛНП	Очень высокий риск, первичная или вторичная профилактика: Терапевтический режим, позволяющий достичь снижения уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня^b с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). При отсутствии терапии статинами: высокая вероятность потребности в высокоинтенсивной терапии для снижения ХС ЛНП. На фоне терапии статинами: требуется интенсификация терапии. Высокий риск: Терапевтический режим, позволяющий достичь снижения уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня^b с достижением целевых значений <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). Умеренный риск: Целевой уровень <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл). Низкий риск: Целевой уровень <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл).
не-ХС ЛВП	Вторичные целевые значения не-ХС ЛВП составляют <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и <3,4 ммоль/л (<130 мг/дл) для лиц с очень высоким, высоким и умеренным риском, соответственно.
апоВ	Вторичные целевые значения апоВ составляют <65 мг/дл, <80 мг/дл и <100 мг/дл при очень высоком, высоком и умеренном общем ССР, соответственно.
ТГ	Нет целевых значений, однако уровень <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл) соответствует меньшему риску, а более высокий показатель свидетельствует о необходимости оценки других ФР.
СД	HbA _{1c} : <7% (53 ммоль/моль).

Примечание: ^a — более низкие целевые значения рекомендованы для большинства пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию, при условии ее хорошей переносимости [118], ^b — термин “исходный” относится к уровню ХС ЛНП у пациента, не получающего терапию, направленную на снижение ХС ЛНП. У лиц, которые получают такую терапию, потенциальный исходный (до начала лечения) уровень ХС ЛНП следует установить, основываясь на эффективности конкретного лекарственного препарата или комбинации препаратов.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, апоВ — аполипопротеин В, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

продуктов наряду с уменьшением в рационе красного и обработанного мяса, рафинированных углеводов и соли ассоциированы с меньшей частотой ССС [131]. Кроме того, предполагается, что замещение животных жиров, в т.ч. молочных, овощными жирами и полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) может способствовать уменьшению риска ССЗ [132].

Характер питания, который наиболее подробно изучался, — это формы диеты DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) и средиземноморская; было доказано, что обе эти диеты эффективны в отношении коррекции факторов ССР и, возможно, способствуют предупреждению развития ССЗ атеросклеротического генеза [133]. Основная разница между средиземноморской диетой и диетой DASH касается оливкового масла первого отжима, являющегося компонентом средиземноморской диеты. По данным эпидемиологических исследований, соблюдение средиземноморской диеты ассоциировано с уменьшением числа ССЗ и других неинфекционных заболеваний [134, 135], а по данным РКИ средиземноморская диета эффективна в качестве первичной и вторичной профилактики в отношении уменьшения числа ССС

[136]. В частности, согласно результатам исследования PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) у участников, соблюдавших диету средиземноморского типа, к которой были добавлены оливковое масло первого отжима или орехи, отмечалось существенное уменьшение (~30%) частоты основных ССС по сравнению с теми, кто соблюдал диету с низким содержанием жиров [137].

В заключение следует сказать, что несмотря на результаты PREDIMED и нескольких других интервенционных исследований, оценивавших прогноз ССЗ атеросклеротического генеза, которые свидетельствуют в пользу здорового образа жизни как метода профилактики ССЗ, данные РКИ не могут сформировать единую базу, на которой должны быть основаны диетические рекомендации. Такие рекомендации должны базироваться на результатах как крупных обсервационных когортных исследований, так и на данных относительно краткосрочных исследований, оценивающих суррогатные конечные точки (такие как липиды крови).

В таблице 8 суммированы существующие данные о влиянии изменений образа жизни и диеты на уровень липопротеинов, с указанием выраженности

Таблица 8

Влияние отдельных мероприятий по изменению образа жизни на уровень липидов

	Сила эффекта	Уровень доказательности	Ссылки
Мероприятия, направленные на снижение уровней ОХС и ХС ЛНП			
Избегание транс-жиров	++	A	129, 138
Ограничение насыщенных жиров	++	A	129, 139
Увеличение пищевых волокон	++	A	140, 141
Употребление функциональных пищевых продуктов, богатых фитостеролами	++	A	142, 143
Употребление нутрицевтического красного дрожжевого риса	++	A	144-146
Снижение увеличенной массы тела	++	A	147, 148
Уменьшение употребления ХС	+	B	149, 150
Повышение повседневной физической активности	+	B	151
Мероприятия, направленные на снижение уровней липопротеинов, богатых ТГ			
Снижение увеличенной массы тела	+	A	147, 148
Уменьшение употребления алкоголя	+++	A	152, 153
Повышение повседневной физической активности	++	A	151, 154
Уменьшение употребления углеводов с пищей	++	A	147, 155
Употребление n-3 ПНЖК	++	A	156, 157
Уменьшение употребления моно- и дисахаридов	++	B	158, 159
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B	129, 137
Мероприятия, направленные на повышение уровня ХС ЛВП			
Избегание транс-жиров	++	A	129, 160
Повышение повседневной физической активности	+++	A	151, 161
Снижение увеличенной массы тела	++	A	147, 148
Уменьшение употребления углеводов с пищей и замена их на ненасыщенные жиры	++	A	147, 162
Может быть продолжено незначительно употребление алкоголя	++	B	153
Прекращение курения	+	B	163

Примечание: выраженность эффекта (+++ = >10%, ++ = 5-10%, + = <5%) и уровень доказательности относятся к влиянию каждого изменения диеты на уровень конкретного класса липопротеинов плазмы.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

эффекта и уровня доказательности в отношении влияния на отдельные классы липопротеинов; по причинам, указанным выше, уровни доказательности на основываются на результатах РКИ, оценивавших в качестве конечных точек ССЗ атеросклеротического генеза. Кроме того, в Рекомендациях по ведению дислипидемий информация о потенциальной возможности улучшения липидного профиля с помощью диеты является клинически значимой, даже в отсутствие четкой демонстрации улучшения сердечно-сосудистых исходов.

7.1. Влияние образа жизни на уровень ОХС и ХС ЛНП

Насыщенные жирные кислоты (НЖК) являются диетическими факторами, оказывающими максимальное влияние на уровень ХС ЛНП (уровень ХС ЛНП повышается на 0,02-0,04 ммоль/л или 0,8-1,6 мг/дл на каждый 1% энергии, источником которой являются насыщенные жиры) [164]. В количественном отношении трансжирные кислоты оказывают аналогичный эффект на ХС ЛНП, что и НЖК, однако если НЖК повышают уровень ХС ЛВП, транс-жиры

его снижают [137]. Транс-ненасыщенные жирные кислоты находятся в небольшом количестве (обычно <5% от общего содержания жира) в молочных продуктах и в мясе жвачных животных. “Частично гидрогенизированные жирные кислоты” промышленного производства представляют собой основной источник трансжирных кислоты в пище; в среднем, употребление трансжирных кислот колеблется в пределах 0,2-6,5% от общего количества потребляемой энергии в различных популяциях [165]. Масла, богатые ненасыщенными жирами, источником которых являются подсолнечник, сафлор, рапс, лен, кукуруза, оливки и соевые бобы способствуют снижению уровня ХС ЛНП (-0,42 — -0,20 ммоль/л), если используются вместо пищи, богатой НЖК, такой как сливочное масло и сало [166]. Влияние углеводов на ХС ЛНП описано в разделе 7.4.3.

Уменьшение массы тела также влияет на уровни ОХС и ХС ЛНП, однако выраженность этого эффекта невелика: при ожирении уменьшение концентрации ХС ЛНП на 0,2 ммоль/л (8 мг/дл) наблюдается при снижении веса на каждые 10 кг [147, 167]. Уменьшение уровня ХС ЛНП под влияние регулярных физических

Таблица 9

Выбор пищевых продуктов с целью снижения уровня ХС ЛНП и улучшения липидного профиля

	Предпочтительно	В умеренном количестве	Редко в ограниченных количествах
Зерновые продукты	Цельнозерновые	Рафинированные продукты: хлеб, рис, паста, кукурузные хлопья, печенье	Мучные изделия, кексы, пироги, круассаны
Овощи	Сырые и приготовленные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные со сливочным маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, соевые бобы, нут		
Фрукты	Свежие и замороженные овощи	Сухофрукты, желе, джем, консервированные фрукты, сорбеты, фруктовый лед, фруктовые соки	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты/леденцы	Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, птица без кожи	Постная говядина, баранина, свинина и телятина, морепродукты, моллюски	Сосиски, колбасы, бекон, субпродукты, ребра, хот-доги
Молочные продукты и яйца	Обезжиренное молоко и йогурты	Нежирное молоко, нежирные сыры и другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурты
Кулинарные жиры и заправки	Уксус, горчица, нежирные заправки	Оливковое масло, овощные масла, мягкие маргарины, заправки для салатов, майонез, кетчуп	Транс-жиры и маргарины (желательно избегать употребления), пальмовое и кокосовое масла, сливочное масло, сало, жир из бекона
Орехи/семена		Любые, несоленые (за исключение кокоса)	Кокос
Способ приготовления пищи	Приготовление на гриле, варка, приготовление на пару	Запекание, жарение с перемешиванием	Жарение

упражнений еще меньше [151, 168]. Положительные эффекты снижения веса и физических нагрузок на профиль ССР, по-видимому, обусловлены воздействием на другие ФР, особенно на АГ и СД.

В таблице 9 суммированы возможные варианты диет, способствующих снижению уровней ОХС и ХС ЛНП. С учетом культурологических различий в Европейских странах, их следует внедрять в практику, принимая во внимание местные особенности и социально-экономические факторы.

7.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов

Снижение массы тела способствует улучшению чувствительности к инсулину и уменьшению уровня ТГ. Регулярные физические нагрузки снижают уровень ТГ плазмы помимо эффекта, обусловленного уменьшением веса [151, 168, 169]. Употребление алкоголя обладает выраженным влиянием на уровень ТГ, особенно у лиц с гипертриглицеридемией [153, 170]. Негативное влияние высокоуглеводной диеты на уровень ТГ проявляется, главным образом, при употреблении пищи, богатой рафинированными углеводами, и менее выражен, если рацион содержит большое количество продуктов, содержащих пищевые волокна, с низким гликемическим индексом. Это имеет особое значение для лиц с МС [171, 172].

Привычное употребление большого количества фруктозы (>10% энергии) также способствует повы-

шению уровня ТГ, особенно у лиц с гипертриглицеридемией и абдоминальным ожирением. Эти эффекты зависят от количества потребляемых продуктов: если употребление фруктозы составляет 15-20% от общего поступления энергии, уровень ТГ плазмы возрастает на 30-40%. Сахароза, дисахарид, содержащий глюкозу и фруктозу, представляет собой важный источник фруктозы [159, 173, 174].

7.3. Влияние образа жизни на уровень ХС ЛВП

Уменьшение массы тела приводит к повышению ХС ЛВП; увеличение на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл) наблюдается при снижении массы тела на каждый килограмм, при условии стабильного снижения веса. Аэробные физические нагрузки, такие как быстрая ходьба на 25-30 км в нед. (или эквивалентная активность), могут способствовать повышению уровня ХС ЛВП на 0,08-0,15 ммоль/л (3,1-6 мг/дл) [169]. Прекращение курения также вносит вклад в повышение ХС ЛВП, при условии предупреждения прибавки массы тела [163].

7.4. Рекомендации по модификации образа жизни, способствующие улучшению липидного профиля плазмы

Снижение уровня ХС ЛНП является первичной задачей, направленной на снижение ССР, соответственно, при оценке мероприятий по изменению образа жизни именно ей следует уделять особое вни-

мание. Диета, рекомендуемая общей популяции, и особенно лицам с повышенным ССР, может также способствовать динамике уровня ТГ и ХС ЛВП (табл. 9). Данный раздел посвящен диетическим и другим факторам, которые могут повлиять на общий профиль липидов.

7.4.1. Масса тела и физическая активность

Поскольку избыточная масса тела, ожирение, и особенно абдоминальное ожирение, нередко способствуют развитию дислипидемии, следует ограничить калорийность пищи и увеличить расход энергии у пациентов с избыточной массой тела и/или абдоминальным ожирением.

При наличии избыточного веса, даже умеренное снижение массы тела (5-10% от исходной) улучшает показатели липидного спектра и оказывает благоприятное влияние на другие факторы ССР, которые нередко встречаются у лиц с дислипидемиями [148]. Хотя положительные эффекты снижения веса в отношении метаболических и суррогатных маркеров хорошо известны, влияние похудения на смертность и прогноз ССЗ менее очевидно [175].

Снижения массы тела можно достичь за счет уменьшения потребления энергоемких продуктов, создавая дефицит в 300-500 ккал/сут. Рекомендации должны включать диету и физические упражнения; такой подход также способствует улучшению физической работоспособности и повышению качества жизни, а также предупреждает потерю мышечной и костной массы, особенно у пожилых людей [176]. Всегда целесообразно рекомендовать лицам с дислипидемиями регулярные физические упражнения умеренной интенсивности в течение ≥ 30 мин/сут., даже при отсутствии избыточного веса [168].

7.4.2. Пищевые жиры

Отказ от употребления транс-жиров является ключевым диетическим фактором, способствующим предупреждению ССЗ. Трансжирные кислоты, образующиеся при частичном гидрогенировании овощных масел, составляют до 80% от общего количества. Благодаря усилиям, прилагаемым во всем мире, употребление транс-жиров за последние 10-15 лет существенно снизилось.

Что касается насыщенных жиров, их употребление должно составлять $<10\%$ от общего количества калорий, а при наличии гиперхолестеринемии (ГХС) — $<7\%$. Для большинства людей доступно большое разнообразие возможностей употребления жиров, что будет зависеть от индивидуальных предпочтений и характеристик. Однако употребление жиров в количествах $>35-40\%$ от общего количества калорий обычно ассоциируется с повышенным потреблением как насыщенных жиров, так и калорийности. С другой стороны, очень низкое употре-

бление жиров и масел увеличивает риск неадекватного употребления с пищей витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что может привести к снижению ХС ЛВП [164].

Источниками жиров должны быть, главным образом, мононенасыщенные жирные кислоты, включая n-6 и n-3 ПНЖК. Нет достаточного количества данных, позволяющих рекомендовать оптимальное соотношение n-3:n-6 [177, 178]. Поступление ХС с пищей должно быть ограничено (<300 мг/сут.), особенно у лиц с высоким уровнем ХС плазмы.

7.4.3. Пищевые волокна и углеводы

Углеводы, поступающие с пищей, обладают “нейтральным” эффектом в отношении ХС ЛНП, однако чрезмерное их употребление оказывает неблагоприятное действие на уровни ТГ и ХС ЛНП плазмы [164]. Пищевые волокна (особенно растворимого типа), содержащиеся в бобовых, фруктах, овощах и цельнозерновых хлопьях (например, овсяных или ячменных), обладают гиполипидемическим действием и могут служить заменой насыщенным жирам с целью усилить влияние диеты на уровень ХС ЛНП, а также для минимизации нежелательных эффектов высокоуглеводной диеты на другие липопротеины [140, 179].

Употребление углеводов с пищей должно составлять $\sim 45-55\%$ от общего количества калорий, поскольку как уменьшение, так и увеличение употребления углеводов ассоциируется с повышенной смертностью [180, 181]. Диета с низким содержанием жиров, обеспечивающая ежедневное поступление 25-40 г пищевых волокон, из которых $\geq 7-13$ г составляют растворимые волокна, хорошо переносится, является эффективной и рекомендуется для контроля липидов плазмы; в настоящее время нет данных, позволяющих рекомендовать диеты с очень низким содержанием углеводов [182].

Дополнительное употребление сахара не должно превышать 10% от общего количества энергии (в дополнение к количеству, присутствующему в натуральных продуктах, например, во фруктах и молочных продуктах); более жесткое ограничение в отношении сахара может потребоваться лицам, нуждающимся в снижении веса и имеющим повышенный уровень ТГ плазмы, пациентам с МС или СД. Безалкогольные напитки должны употребляться населением в целом в умеренных количествах, а лицам с повышенным уровнем ТГ и висцеральным ожирением следует резко ограничить их употребление [158, 159, 174]. В крупномасштабное эпидемиологическое когортное исследование PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) были включены 135335 человек из 18 стран, которым было предложено заполнить опросники о характере питания. Общее количество жиров и тип жиров не ассоциировались с ССЗ, ИМ или сердечно-сосудистой смерт-

ностью, при этом употребление насыщенных жиров имело обратную связь с развитием инсультов [181]. Однако метаанализ эпидемиологических исследований, включая исследование PURE, продемонстрировал U-образную зависимость между употреблением углеводов и смертностью: диеты, ассоциированные с наивысшим уровнем смертности, характеризовались содержанием углеводов >70% и <40% от общего количества калорий, минимальный риск отмечен при содержании углеводов в интервале 45-55% [180].

7.4.4. Алкоголь

Умеренное количество алкоголя (≤ 10 г/сут. (1 ед.) для мужчин и женщин) допустимо для тех, кто употребляет алкогольные напитки, при условии отсутствия повышения уровня ТГ [183, 184].

7.4.5. Курение

Прекращение курения оказывает отчетливое положительное влияние на общий ССР, особенно на уровень ХС ЛНП [163].

7.5. Пищевые добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемий

Оценка функциональных продуктов включает не только поиск данных о наличии благоприятных эффектов в отношении улучшения состояния здоровья или уменьшения риска заболеваний, но также и доказательства хорошей переносимости. В целом, в настоящее время данных, касающихся функциональных продуктов, недостаточно. Основные недостатки связаны с отсутствием интервенционных исследований, основанных на применении диет, с адекватной длительностью, позволяющих судить о влиянии на дислипидемии и ССЗ.

7.5.1. Фитостеролы

Основными фитостеролами являются ситостерол, кампестерол и стигмастерол; они содержатся в натуральном виде в овощных маслах, а также в небольших количествах в овощах, свежих фруктах, орехах, зерновых и бобовых. Употребление с пищей растительных стеролов колеблется, в среднем, от 250 мг/сут. в странах Северной Европы до ~500 мг/сут. в странах Средиземноморья. Фитостеролы конкурируют с ХС за абсорбцию в кишечнике, модулируя, таким образом, уровень ОХС.

Ежедневное употребление 2 г фитостеролов может способствовать эффективному снижению уровней ОХС и ХС ЛНП на 7-10% у человека (возможны некоторые индивидуальные колебания), при этом они не оказывают влияния на содержание ХС ЛВП и ТГ [143]. Однако в настоящее время не проводилось исследований с целью оценки влияния фитостеролов на ССЗ. Учитывая влияние на уровень ХС ЛНП и отсутствие негативных эффектов, можно рекомендовать функцио-

нальные продукты, содержащие растительные стеролы/станолы (≥ 2 г/сут. с основной пищей) в следующих ситуациях: (i) пациентам с высоким уровнем ХС и низким или промежуточным общим ССР, которым не показана фармакотерапия; (ii) в качестве дополнения к лекарственной терапии у пациентов высокого и очень высокого риска, у которых не удается достичь целевых значений ХС ЛНП на фоне терапии статинами или имеющих противопоказания к терапии статинами; (iii) взрослым и детям (>6 лет) с СГХС, одновременно с выполнением действующих рекомендаций [142].

7.5.2. Монаколин и красный дрожжевой рис

Красный дрожжевой рис веками использовался в Китае для придания окраски и аромата пищевым продуктам. Гипохолестеринемический эффект красного дрожжевого риса связан с присутствием монаколинов, ключевых биоактивных ингредиентов, обладающих статиноподобным механизмом действия — блокированием гидроксиметилглутарилкоэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы). Разные препараты красного дрожжевого риса содержат различные концентрации монаколинов, и, в зависимости от этого, может наблюдаться в разной степени влияние на снижение уровней ТГ и ХС ЛНП. Потребитель препарата красного дрожжевого риса самостоятельно не может сделать правильный выбор препарата [144, 185]. Кроме того, безопасность длительного применения различных препаратов красного дрожжевого риса не исследовалась. Вопросы безопасности красного дрожжевого риса обсуждаются также в связи с возможностью наличия микотоксинов в препаратах, а также имеются сообщения о побочных эффектах, подобных наблюдаемым при приеме статинов.

В единственном доступном исследовании, у больных с ИБС, частично очищенный экстракт красного дрожжевого риса снизил повторные ССС на 45% [146]. Клинически значимый гипохолестеринемический эффект (снижение до 20%) подтвержден при применении препаратов красного дрожжевого риса в суточной дозировке 2,5-10 мг Монаколина К [145]. Нутрицевтики*, содержащие очищенный красный дрожжевой рис, могут применяться при повышенном ХС, при отсутствии показаний к применению статинов и с учетом ССР. Существует необходимость регулировать оборот препаратов красного дрожжевого риса с целью полного предоставления информации по содержанию дополнительных компонентов в препарате, точному количеству указанных компонентов, а также степени очистки [185].

7.5.3. Пищевые волокна

Существующие данные свидетельствуют об эффективности бета-глюкана, полисахарида, содержа-

* В РФ — зарегистрированы как биологически-активные добавки.

щегося в овсе и ячмене, в отношении снижения уровня ОХС и ХС ЛНП. Продукты и пищевые волокна, богатые этим веществом, хорошо переносятся, эффективны и рекомендованы для снижения ХС ЛНП [186]. Однако уровень доз, необходимый для достижения клинически значимого снижения ХС ЛНП на 3-5%, варьирует в интервале 3-10 г/сут. в зависимости от типа волокон [187].

7.5.4. Соя

Гипохолестеринемический эффект сои обычно связывают с содержащимися в ней изофлавонами и фитоэстрогенам, количество которых прогрессивно уменьшается в процессе обработки соевых бобов. Было также показано, что соевый белок способен несколько снижать уровень ХС ЛНП, если им заменять животные белки. Однако непонятно, учитывалось ли при этом влияние других компонентов питания [187, 188].

7.5.5. Поликозанол и берберин

Поликозанол представляет собой природную смесь длинноцепочечных алифатических спиртов, извлеченных в основном из сахарного тростника [189]. Исследования показывают, что поликозанол из сахарного тростника, риса или зародышей пшеницы не оказывает существенного влияния на ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, апоВ, Лп(а), гомоцистеин, высокочувствительный СРБ, фибриноген или факторы свертывания крови [190].

Что касается берберина, недавно опубликованный метаанализ оценивал его влияние на липиды плазмы человека [191]. Оценка применения берберина и модификации образа жизни по сравнению с плацебо показала, что в группе берберина снижение уровней ХС ЛНП и ТГ было более существенным, чем в контрольной группе. Однако в связи с отсутствием данных качественных РКИ эффективность берберина для лечения дислипидемий требует дальнейшего изучения. Кроме того, причиной споров является биодоступность различных препаратов берберина [187].

7.5.6. N-3 ненасыщенные жирные кислоты

Обсервационные данные свидетельствуют о том, что употребление рыбы (не менее 2 раз/нед.) и овощей, богатых n-3 жирными кислотами (α -линолевая кислота содержится в грецких орехах, некоторых овощах и в маслах некоторых семян) ассоциируется с более низким риском сердечно-сосудистой смерти и инсульта, но не оказывает существенного влияния на метаболизм липопротеинов плазмы [178, 192]. Фармакологические дозы ненасыщенных n-3 жирных кислот (2-3 г/сут.) снижают уровень ТГ до 30%, а также уменьшают постпрандиальный липемический ответ, однако более высокие дозы могут приве-

сти к повышению уровня ХС ЛНП. Альфа-линоленовая кислота менее эффективно изменяет уровень ТГ [156, 193]. Недавно были опубликованы данные о значительном снижении риска ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть, у пациентов с повышенным уровнем ТГ, несмотря на использование статинов, на фоне приема 2 г этил икозапента 2 раза/сут. [194].

Другие характеристики здорового питания, имеющие значение для предупреждения ССЗ, представлены в разделе Дополнительных данных.

8. Лекарственные препараты для коррекции дислипидемий

8.1. Статины

8.1.1. Механизм действия

Статины уменьшают синтез ХС в печени за счет конкурентного угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы, ограничивающий скорость этап биосинтеза ХС. Уменьшение внутриклеточного ХС способствует увеличению экспрессии рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению захвата ЛНП из крови и уменьшению концентрации в плазме ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, включая частицы, богатые ТГ.

8.1.2. Влияние на липиды

8.1.2.1. ХС ЛНП

Степень снижения ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между различными статинами. Высокоинтенсивная терапия определяется как доза статина, которая, в среднем, приводит к снижению уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$; терапия умеренной интенсивности определяется как доза, на фоне которой ожидается снижение уровня ХС ЛНП на 30-50%. Важно отметить, что существуют значительные индивидуальные колебания степени снижения ХС ЛНП на фоне применения одной и той же дозы препарата [31]. Недостаточная эффективность терапии статинами в клинических исследованиях в некоторой степени обусловлена плохим комплаенсом, однако также может быть связана с генетическими факторами [195, 196]. Индивидуальные колебания выраженности ответа на лечение статинами требуют мониторингирования эффекта после начала приема препаратов.

Пациентам, которые не переносят рекомендованные дозы статинов вследствие развития побочных эффектов, а также при невозможности достижения целевых показателей рекомендуется добавление других липидмодифицирующих препаратов к статину, принимаемому в максимальной переносимой дозе [197, 198].

8.1.2.2. ТГ

Статины обычно снижают уровень ТГ на 10-20% от исходного показателя [199]. Более мощные ста-

тины (аторвастатин, розувастатин и питавастатин) демонстрируют более выраженное влияние на ТГ, особенно при назначении высоких доз пациентам с повышенным уровнем ТГ (гипертриглицеридемией), у которых абсолютный риск, и соответственно, снижение абсолютного риска, выше.

Механизм снижения уровня ТГ не совсем понятен, по-видимому, он не зависит от влияния на рецепторы ЛНП. Возможно, он обусловлен положительной регуляцией захвата ЛОНП гепатоцитами, а также уменьшением скорости образования ЛОНП; эти эффекты, по-видимому, зависят от исходной концентрации ЛОНП [200].

8.1.2.3. ХС ЛВП

По данным метаанализа [201], степень повышения уровня ХС ЛВП варьирует в зависимости от дозы соответствующего препарата; увеличение уровня ХС ЛВП колеблется в пределах 1–10%. Однако учитывая выраженное снижение уровня апоВ содержащих липопротеинов, обусловленное применением статинов, невозможно точно определить, до какой степени очень умеренное повышение ХС ЛВП влияет на общее снижение ССР, отмеченное в клинических исследованиях.

8.1.2.4. Лп(а)

Статины незначительно влияют на уровень Лп(а) в плазме. Ранее в исследованиях было показано либо отсутствие эффекта, либо повышение уровня Лп(а) после назначения статинов [202, 203]. Механизмы, за счет которых статины повышают окисление фосфолипидов, требуют дальнейшего изучения.

8.1.3. Другие эффекты статинов

Хотя уменьшение уровня ХС ЛНП является основным эффектом статинов, они обладают рядом других потенциально важных свойств (плейотропные эффекты статинов) [204, 205]. Среди таких эффектов, имеющих значение для предупреждения ССЗ, выделяют противовоспалительный и антиоксидантный. Эти эффекты были продемонстрированы *in vitro* и в эксперименте, однако их клиническая значимость не доказана [18, 206].

8.1.3.1. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Было проведено большое количество метаанализов с целью оценки эффектов статинов в популяциях и подгруппах [34–36, 38, 51, 207–214]. По данным метаанализа Cholesterol Treatment Trialist (СТТ) с оценкой данных >170 тыс. пациентов, участвовавших в 26 РКИ, оценивавших терапию статинами по сравнению с плацебо или интенсивные и менее интенсивные режимы назначения статинов [34], уменьшение ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л на фоне

применения статина/интенсивного режима назначения статина приводило к снижению основных ССС (ИМ, смерть от ИБС или любой инсульт) на ~22%, основных ССС — на 23%, смерти от ИБС — на 20%, всех инсультов — на 17% и общей смертности — на 10% за 5 лет. Пропорциональное снижение частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на каждый ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП было сходным во всех анализируемых подгруппах пациентов, т.е. уменьшение абсолютного риска было пропорционально исходному уровню абсолютного риска. Относительная польза была вдвое выше в течение первого года по сравнению с последующими годами. Не было выявлено увеличения риска некардиоваскулярной смертности, включая онкологические заболевания, на фоне приема статинов. Абсолютная польза терапии статинами была ниже при назначении статинов для первичной профилактики, поскольку такие пациенты обычно характеризуются невысоким риском [36, 38, 214, 215]. В метаанализе СТТ, оценивавшем терапию лиц с низким риском ССЗ [36], уменьшение относительного риска основных ССС на ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП было таким же, как у пациентов с низким риском (например, при осуществлении первичной профилактики). У лиц без сосудистых заболеваний в анамнезе терапия статинами приводила к уменьшению риска смерти от всех причин на 9% на каждый ммоль/л снижения ХС ЛНП. Аналогичные данные были опубликованы в обзоре Кокрановского общества в 2013 г [213]. Недавно проведена повторная оценка результатов исследования WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study), которая показала, что терапия статинами имеет преимущества даже у лиц без СД, имеющих 10-летний прогнозируемый риск развития ССЗ атеросклеротического генеза <7,5%. Обнаружен также следовой эффект, заключавшийся в снижении смертности от всех причин на 18% на протяжении 20 лет [216]. Статины эффективно предупреждают ССЗ атеросклеротического генеза у пожилых, в т.ч., у лиц старше 75 лет [217]. Эффект статинов отсутствует в ряде особых групп, в т.ч., у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и у пациентов, получающих гемодиализ [214, 218–222].

Существующая доказательная база, основанная на метаанализах, свидетельствует о том, что клиническая польза применения статинов представляет собой, главным образом, класс-эффект, обусловленный абсолютным уменьшением уровня ХС ЛНП; таким образом, выбор конкретного статина должен отражать цели терапии у конкретного пациента.

Может быть предложена следующая схема:

- Оценить общий ССР пациента.
- Определить целевые параметры (в зависимости от существующего риска).

- Привлечь пациента к процессу выбора лечения с целью коррекции ССР.

- Выбрать режим терапии статином и, при необходимости, дополнительного лечения (например, эзетимибом или ингибитором PCSK9), с помощью которых возможно достижение терапевтических целей (в процентном и абсолютном значениях).

- Поскольку ответ на терапию статином варьирует, может потребоваться увеличение дозы статина до назначения дополнительного лечения, направленного на снижение ХС ЛНП.

Это общие критерии выбора препарата. Для окончательного выбора препарата и его дозы необходимо учитывать состояние пациента, сопутствующую терапию, переносимость препаратов, местные традиции выбора лечения, а также стоимость лекарственного средства.

Кроме того, оценивалось влияние статинов на ряд других клинических состояний. В отношении онкологических заболеваний: метаанализ РКИ показал, что статины не оказывают существенного влияния на онкологические заболевания, по крайней мере, в течение ~5 лет [223]. Изучались также деменция [224], стеатоз печени [225], венозные тромбозы [226], фибрилляция предсердий [227, 228] и синдром поликистозных яичников [229]; не было продемонстрировано убедительного влияния терапии статинами ни на одно из этих состояний.

Недавно в обзоре Кокрановского общества был проведен анализ предполагаемого влияния статинов на болезнь Альцгеймера, который не выявил убедительных доказательств такого эффекта [230]. Более того, в исследовании EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) тщательно оценивали нейрокогнитивную функцию [231], при этом не было обнаружено возрастания риска у пациентов, получавших терапию статинами и рандомизированных для получения лечения моноклональными антителами к PCSK9.

8.1.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия статинов

Статины различаются в зависимости от абсорбции, биодоступности, связывания с белками плазмы, экскреции и липофильности. Обычно рекомендуется вечерний прием препаратов. Ловастатин и симваstatин представляют собой пролекарства, тогда как другие доступные препараты назначаются в своей активной форме. Их биодоступность сравнительно невелика, что обусловлено первичным прохождением через печень, и многие статины подвергаются печеночному метаболизму с участием изофермента цитохрома P450 (CYP), за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты экспрессированы, главным образом, в печени и стенке

кишечника. Хотя статины обычно очень хорошо переносятся, у них есть ряд специфических побочных эффектов в отношении мышц, гомеостаза глюкозы и геморрагических инсультов. Однако существует большое количество неверной информации, касающейся потенциальных побочных эффектов, чему посвящены недавние обзоры [232, 233].

8.1.4.1. Побочные действия на мускулатуру

Миопатия является самым клинически значимым нежелательным эффектом статинов. Среди ФР миопатии особое значение имеют лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать (см. ниже). Самой тяжелой формой поражения мышц, обусловленного статинами, является рабдомиолиз, характеризующийся выраженной мышечной болью, некрозом мышц и миоглобулинурией, которая может привести к почечной недостаточности и смерти. При рабдомиолизе уровень креатинкиназы увеличивается ≥ 10 раз, а часто ≥ 40 раз выше верхней границы нормы [234]. Частота рабдомиолиза составляет 1-3 случая/100 тыс. пациенто-лет [235]. Пациенты, принимающие статины, часто предъявляют жалобы на мышечные симптомы (так называемые “статин-ассоциированные мышечные симптомы”), и по данным нерандомизированных обсервационных исследований терапия статинами ассоциирована с мышечными болями или болезненностью мышц (миалгия) без повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) или существенной потери функции, по данным таких исследований частота статин-ассоциированных мышечных симптомов составляет 10-15% среди лиц, получающих лечение статинами [236-238]. Однако поскольку обсервационные исследования не являются слепо-контролируемыми, их результаты ненадежны для оценки побочных эффектов статинов [233]. Напротив, в слепо-контролируемых РКИ отмечено лишь незначительное увеличение частоты мышечных симптомов в группах, получающих терапию статинами [239, 240]. В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid-Lowering Arm) изучали эту проблему путем сравнения частоты четырех различных побочных эффектов, включая мышечные симптомы, в ходе как слепо-плацебо-контролируемого исследования, так и его открытой продленной фазы [238]. Было установлено, что эффект ноцебо (т.е. влияние негативных ожиданий) может частично объяснить более высокую частоту статин-ассоциированных мышечных симптомов в обсервационных исследованиях. Предлагаемая тактика лечения мышечных симптомов приведена на Дополнительном рисунке 6 [198, 234, 241]. В нескольких исследованиях продемонстрировано значимое снижение уровня ХС ЛНП на фоне использования альтернативных доз препаратов, например, через день или 2 раза/нед., при терапии аторвастатином или розувастати-

ном [242]. Хотя нет данных исследований конечных точек, такая стратегия может быть целесообразна у пациентов высокого риска, которым невозможно назначить ежедневный прием статина.

8.1.4.2. Нежелательное действие на печень

Активность аланин аминотрансферазы (АЛТ) в плазме часто используют для оценки печеночно-клеточного повреждения. Незначительное повышение АЛТ возникает у 0,5-2,0% пациентов, получающих статины, чаще при использовании более мощных статинов или высоких доз препаратов. Как правило, клинически значимым повышением АЛТ считают превышение верхней границы нормы в 3 раза при двух последовательных определениях. Незначительное повышение АЛТ не ассоциируется с истинной гепатотоксичностью или нарушением функции печени. Прогрессирование с развитием печеночной недостаточности встречается крайне редко, в связи с чем рутинное мониторирование АЛТ на фоне терапии статинами более не рекомендуется [243]. Проводились исследования у пациентов с незначительным повышением АЛТ, обусловленным стеатозом, в ходе которых не было получено данных о том, что статины способствуют ухудшению течения заболевания печени [244-246].

8.1.4.3. Повышенный риск развития СД

Было показано, что у пациентов, получающих терапию статинами, повышен риск нарушения метаболизма глюкозы и развития СД 2 типа. Несколько исследований продемонстрировали, что этот эффект является постоянным и дозозависимым [232]. Наблюдалось также небольшое клинически незначимое повышение уровня гликированного гемоглобина. Продemonстрировано, что число, необходимое для индуцирования одного случая СД, составляет 255 в течение 4 лет терапии статинами [247]. Однако риск выше при использовании более мощных статинов в высоких дозах [248], а также у пожилых и при наличии других ФР СД, таких как избыточная масса тела и нарушение толерантности к углеводам [249]. В целом, уменьшение абсолютного риска развития ССЗ у пациентов высокого риска достоверно превышает риск возможного нежелательного явления в виде небольшого увеличения частоты СД [233]. Этот эффект, вероятно, обусловлен механизмом действия статинов, поскольку в исследованиях с менделевской рандомизацией было продемонстрировано увеличение риска СД у пациентов с полиморфизмами ГМГ-КоА редуктазы, которые ассоциированы с уменьшением синтеза ХС [250].

8.1.4.4. Повышенный риск геморрагических инсультов

По данным обсервационных исследований уровень ОХС имеет обратную связь с частотой геморра-

гических инсультов, и в метаанализе СТТ было выявлено относительное увеличение на 21% (95% доверительный интервал (ДИ) 5-41%, $p=0,01$) на ммоль/л снижения ХС ЛНП геморрагических инсультов [34, 251, 252]. Однако в другом метаанализе представлены другие данные, в связи с чем существует необходимость проведения дальнейших исследований с целью изучения риска геморрагических инсультов у отдельных групп пациентов. Следует, однако, отметить, что общее благоприятное действие в отношении других вариантов инсультов значительно превышает небольшой (и неподтвержденный) риск [34, 36].

8.1.4.5. Нежелательное действие на функцию почек

В настоящее время нет достоверных данных о наличии клинически значимого положительного или негативного воздействия статинов на функцию почек [253]. Описано увеличение частоты развития протеинурии на фоне применения всех статинов, однако эти данные проанализированы только в отношении розувастатина. Частота 12% выявлена при использовании дозы 80 мг. При использовании разрешенных к применению доз <40 мг частота значительно ниже и аналогична частоте выявления протеинурии на фоне назначения других статинов. Протеинурия, индуцированная статинами, имеет канальцевую природу, обычно транзиторна и, по-видимому, обусловлена снижением канальцевой реабсорбции, а не дисфункцией клубочков [254, 255]. Согласно данным клинических исследований, частота протеинурии обычно невелика и в большинстве случаев, не превышает частоту на фоне применения плацебо [256].

8.1.4.6. Лекарственные взаимодействия

Было описано много вариантов лекарственного взаимодействия статинов, которое может увеличивать риск развития нежелательных явлений. Ингибиторы и индукторы ферментного пути, обеспечивающего метаболизм статинов, представлены в таблице 10. Все известные в настоящее время статины, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина, метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома. Эти изоферменты преимущественно экспрессируются в печени и кишечнике. Правастатин не метаболизируется с участием ферментов цитохрома, но подвергается сульфатации и конъюгации. Основную роль в процессах метаболизма играет изофермент CYP3A, однако такие изоферменты, как CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, также участвуют в метаболизме статинов. Поэтому другие фармакологические субстраты этих изоферментов могут оказывать влияние на метаболизм статинов. И наоборот, прием статинов может влиять на катаболизм других лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием тех же ферментных систем.

Таблица 10

Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами, метаболизируемыми через систему СУР3А4, приводящие к повышенному риску миопатии и рабдомиолиза

Противоинфекционные препараты	Антагонисты кальция	Другие препараты
Итраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок
Телитромицин		Нефазодон
Ингибиторы протеазы ВИЧ		Гемфиброзил

Примечание: адаптировано из Egan and Colman [257], Wiklund et al. [258].

Сокращение: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Совместное назначение статинов с гемфиброзилом может увеличивать риск развития миопатии, и такой комбинации следует избегать. Повышение риска развития миопатии при совместном использовании статинов с другими фибратами (фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) является незначительным [259, 260].

8.2. Ингибиторы всасывания холестерина

8.2.1. Механизм действия

Эзетимиб ингибирует всасывание ХС, содержащегося в пище и желчи, на уровне ворсинчатой каймы кишечника (путем взаимодействия с белком Ниманна-Пика типа С1 — NPC1L1), не оказывая при этом влияния на абсорбцию жирорастворимых питательных веществ. Подавляя всасывание ХС, эзетимиб уменьшает количество ХС, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что, в свою очередь, ведет к увеличению клиренса ЛНП из крови.

8.2.2. Влияние на липиды

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут. сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП у пациентов с ГХС на 15-22% [261]. Метаанализ РКИ, в которых участвовали >2700 человек, продемонстрировал снижение уровня ХС ЛНП на 18,5% по сравнению с плацебо [262]. Кроме того, наблюдается значимое повышение уровня ХС ЛВП на 3%, существенное снижение содержания ТГ на 8% и уменьшение показателя ОХС на 13% на фоне терапии эзетимибом по сравнению с плацебо.

Добавление эзетимиба к терапии статином способствует дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 21-27% по сравнению с плацебо у пациентов с ГХС вне зависимости от наличия ИБС. У больных, ранее не получавших статины, комбинация эзети-

миба со статином приводила к более выраженному (приблизительно на 15%) снижению ХС ЛНП, чем у пациентов, получающих монотерапию тем же самым статином в аналогичной дозе. По данным других исследований, такая комбинация приводит к более существенному снижению ХС ЛНП, чем удвоение дозы статина (на 13-20%), а также после перевода пациента с монотерапии статином на комбинацию эзетимиба со статином (на 11-15%) [263].

Совместное назначение эзетимиба и секвестрантов желчных кислот (колестевелам, колестипол или холестирамин) сопровождается дополнительным снижением уровней ХС ЛНП на 10-20% по сравнению с регулярным приемом секвестрантов желчных кислот в виде монотерапии [264]. Комбинация эзетимиба с ингибиторами PCSK9 также ведет к дополнительному эффекту [265].

8.2.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Эффективность эзетимиба в комбинации с симвастатином изучалась у пациентов с аортальным стенозом в исследовании SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) [266], а также у больных ХБП в исследовании SHARP (Study of the Heart and Renal Protection) [222]. В обоих исследованиях было обнаружено снижение числа ССС на фоне применения комбинации симвастатин-эзетимиб по сравнению с плацебо [266, 267].

В исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) эзетимиб добавляли к симвастатину (40 мг) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) [33]. Всего 18144 пациента были рандомизированы для получения терапии статином или статином в сочетании с эзетимибом, и в течение 7 лет у 5314 больных развились ССС; на 170 событий меньше (32,7 vs 34,7%) было зарегистрировано в группе, получавшей симвастатин с эзетимибом ($p=0,016$). Средний уровень ХС ЛНП составил 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) в группе симвастатина и 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) в группе комбинированной терапии. По данным этого исследования было зарегистрировано снижение частоты ишемических инсультов на 21% ($p=0,008$). Не было выявлено нежелательных эффектов, обусловленных приемом эзетимиба или дополнительным снижением ХС ЛНП. В группе пациентов, которые уже получали статины с целью достижения целевых показателей, абсолютная польза в отношении ССС от добавления эзетимиба была небольшой, но значимой, и соответствовала данным СТТ [268]. Таким образом, результаты этого исследования подтверждают гипотезу о том, что снижение ХС ЛНП с помощью лекарственных препаратов, отличных от статинов, является безопасным и необходимым. Положительный эффект эзетимиба также подтверждается генетическими исследованиями

мутаций *NPC1L1*; возникновение мутации, которая инактивирует этот белок, ассоциируется со снижением уровня ХС ЛНП плазмы и уменьшением риска ИБС [55, 269, 270].

В совокупности с данными других исследований [271] IMPROVE-IT поддерживает предположение о том, что эзетимиб следует использовать в качестве терапии второй линии в ассоциации со статинами, когда терапевтическая цель не достигается при максимальной переносимой дозе статина, или в тех случаях, когда статин не может быть прописан [272, 273].

8.2.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется, превращаясь в фармакологически активный эзетимиб глюкуронид. Рекомендуемая доза эзетимиба составляет 10 мг/сут., препарат можно принимать утром или вечером независимо от приема пищи. Нет данных о наличии клинически значимого влияния возраста, пола или расы пациента на фармакокинетику эзетимиба. Пациентам с умеренными нарушениями печеночной функции и умеренными или выраженными нарушениями функции почек не требуется изменения дозы препарата. Жизнеугрожающая печеночная недостаточность на фоне монотерапии эзетимибом или комбинации эзетимиба со статином развивается крайне редко. Добавление эзетимиба к статину не приводит к увеличению частоты повышения уровня КФК помимо изменений, которые отмечаются на фоне монотерапии статинами [261].

8.3. Секвестранты желчных кислот

8.3.1. Механизм действия

Желчные кислоты синтезируются в печени из ХС и поступают в просвет кишечника, но большее их количество возвращается в печень из терминального отдела подвздошной кишки за счет механизма активного всасывания. Давно известные секвестранты желчных кислот — холестирамин и коlestипол — представляют собой ионообменные смолы, связывающие желчные кислоты в кишечнике. В ряде стран фармацевтическом рынке появился синтетический препарат колесевелам. Секвестранты желчных кислот не всасываются в системный кровоток и не являются субстратом для пищеварительных ферментов. Поэтому их положительные клинические эффекты являются непрямыми. Присоединяясь к желчным кислотам, препараты препятствуют их всасыванию в системный кровоток, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции. Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их активно синтезировать из ХС, что ведет к увеличению поступления ХС в печень и экспрессии рецепторов ЛНП,

а это способствует уменьшению концентрации циркулирующих ЛНП.

8.3.2. Влияние на липиды

На фоне приема суточной дозы холестирамина 24 г, коlestипола 20 г и колесевелама 4,5 г наблюдается снижение уровня ХС ЛНП на 18–25%. Эти препараты не оказывают существенного влияния на уровень ХС ЛВП, однако у некоторых предрасположенных пациентов возможно повышение концентрации ТГ [274]. Колесевелам также способствует снижению уровня глюкозы у пациентов с гипергликемией [275].

8.3.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

По данным клинических исследований, терапия секвестрантами желчных кислот подтверждает эффективность снижения ХС ЛНП в отношении предупреждения ССС у пациентов с ГХС, при этом положительный эффект пропорционален степени снижения уровня ХС ЛНП. Следует отметить, что эти исследования были проведены до появления современных терапевтических возможностей [276–278].

8.3.4. Нежелательные явления и лекарственные взаимодействия

На фоне приема препаратов данной группы, даже в небольших дозах, часто развиваются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще всего метеоризм, задержка стула, диспепсия и тошнота), что ограничивает их практическое использование. Эти нежелательные эффекты можно минимизировать, если начинать лечение с использования препарата в низкой дозе и запивать лекарство большим количеством воды. Дозу препарата следует увеличивать постепенно. Также сообщалось о снижении всасывания жирорастворимых витаминов. Более того, у некоторых пациентов на фоне приема препаратов данной группы наблюдается повышение уровня ТГ.

Секвестранты жирных кислот имеют несколько взаимодействий с назначаемыми лекарственными средствами и должны назначаться либо за 4 часа до приема, либо через 1 час после приема других препаратов.

Колесевелам лучше переносится в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами, этот препарат может использоваться в комбинации со статинами и некоторыми другими препаратами [279].

8.4. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9

8.4.1. Механизм действия

Недавно стал доступен новый класс препаратов, ингибиторы PCSK9, действие их направлено на белок (PCSK9), вовлеченный в контроль экспрессии рецеп-

торов ЛНП [280]. Повышенные уровень или функция этого белка в плазме снижают экспрессию рецепторов ЛНП путем стимуляции, после связывания, лизосомального катаболизма ЛНП и увеличение концентрации ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС ЛНП в плазме [281]. Были разработаны терапевтические стратегии с использованием, главным образом, моноклональных антител; механизм действия связан со снижением уровня PCSK9 в плазме крови, который становится не доступен для связывания с рецепторами ЛНП. Так как это взаимодействие вызывает внутриклеточную деградацию рецепторов ЛНП, низкий уровень циркулирующих PCSK9 приведет к более высокой экспрессии рецепторов ЛНП на клеточной поверхности и, следовательно, к уменьшению циркулирующего ХС ЛНП [281]. В настоящее время для клинического применения одобрены два ингибитора PCSK9, представляющих собой полностью человеческие моноклональные антитела, — алирокумаб и эволокумаб. Терапия статинами приводит к повышению уровня циркулирующей в крови PCSK9 [282], поэтому наилучший эффект этих моноклональных антител продемонстрировал именно в комбинации со статинами.

8.4.2. Влияние на липиды

8.4.2.1. ХС ЛНП

По данным клинических исследований, алирокумаб и эволокумаб — как в виде монотерапии, так и в комбинации со статинами и/или другими липид-снижающими препаратами — способствуют значительному снижению уровней ХС ЛНП, в среднем, на 60%, в зависимости от дозы. Эффективность, по-видимому, не зависит от сопутствующей терапии. В комбинации со статинами в высоких или максимально переносимых дозах алирокумаб и эволокумаб снижали уровень ХС ЛНП на 46-73% больше, чем плацебо, и на 30% больше, чем эзетимиб. У пациентов, которым было невозможно назначить статины, ингибиторы PCSK9 снижали уровень ХС ЛНП при назначении в комбинации с эзетимибом [283]. Также было показано, что и алирокумаб, и эволокумаб эффективно снижают уровни ХС ЛНП у пациентов с высоким ССР, включая больных СД [284].

В соответствии с механизмом действия, эти препараты эффективно снижают уровни ХС ЛНП у всех пациентов, у которых происходит экспрессия рецепторов ЛНП в печени. Следовательно, такой терапевтический подход будет эффективен для абсолютного большинства больных, включая пациентов с гетерозиготной СГХС, и, хотя и в меньшей степени, с тех пациентов с гомозиготной СГХС, у которых имеется резидуальная экспрессия рецепторов ЛНП. Больные гомозиготной СГХС с дефицитом рецепторов плохо отвечают на такую терапию [285].

8.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП

Эти препараты, высокоэффективно снижающие ХС ЛНП, также способствуют уменьшению уровня ТГ и повышению содержания ХС ЛВП и апоА-1 в зависимости от режима дозирования. В клинических исследованиях II фазы эволокумаб снижал ТГ на 26% и способствовал повышению ХС ЛВП и апоА-1 на 4% и 9%, соответственно; аналогичные данные имеются и в отношении алирокумаба [286, 287]. Однако влияние на ТГ необходимо оценить у лиц и исходно высоким уровнем ТГ.

8.4.2.3. Лп(а)

В отличие от статинов, ингибирование PCSK9 с помощью моноклональных антител также способствует снижению уровней Лп(а) в плазме. Объединенные данные клинических исследований II фазы свидетельствуют о том, что такая терапия приводит к снижению уровня Лп(а) на 30-40% [288, 289]. Хотя недавно проведенные исследования пытались объяснить механизм такого эффекта, он остается неясным. Тем не менее, он, по-видимому, отличается от действия статинов, которые также потенцируют функцию рецепторов ЛНП, но не способствуют снижению уровня циркулирующего Лп(а) у человека. Относительный вклад этого эффекта в снижение риска необходимо оценить в клинических исследованиях с соответствующим дизайном.

8.4.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Предварительные данные клинических исследований III фазы свидетельствуют о том, что степень снижения ССР соответствует степени снижения ХС ЛНП [286, 290, 291].

Недавно завершились два крупных исследования: FOURIER (The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) и ODYSSEY Outcomes (Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab) [119, 120]. Дизайн исследований был похожим в отношении проведения вторичной профилактики и исходной терапии; однако в исследованиях принимали участие либо пациенты со стабильным течением ИБС, заболеванием периферических артерий (ЗПА) или перенесенным инсультом, либо с недавно перенесенным ОКС (в среднем 2,6 мес.), соответственно. Относительная польза составила в уменьшении риска первичных конечных точек на 15-20%. В обоих исследованиях был относительно короткий период наблюдения, а данные, полученные из клинических исследований статинов, свидетельствуют о том, что клиническая польза снижения ХС ЛНП может проявиться через 1 год [51], так что в этих исследованиях, возможно, потенциальный эффект более длительного лечения был недооценен [120, 290].

В исследовании FOURIER [119] 27564 пациента с ССЗ атеросклеротического генеза и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или выше, получавшие терапию статинами, были рандомизированы для получения эволокумаба или плацебо. Назначение эволокумаба привело, в среднем, к снижению ХС ЛНП с 2,38 ммоль/л (92 мг/дл) исходно до 0,78 ммоль/л (30 мг/дл) через 48 нед. По окончании периода наблюдения (2,2 года в среднем) оказалось, что терапия эволокумабом способствовала существенному снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) на 15% (отношение рисков (ОР) 0,85, 95% ДИ 0,79-0,92). Анализ времени до наступления эффекта показал, что в течение первого года эффект был ниже, чем в последующие годы, что соответствует данным, полученным в метаанализе СТТ [268]. В исследовании FOURIER назначение эволокумаба не привело к снижению риска сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,05, 95% ДИ 0,88-1,25) или общей смертности.

В исследовании ODYSSEY Outcomes 18924 пациента, которые были госпитализированы по поводу ИМ или нестабильной стенокардии, получали статины и имели уровень ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл), уровень не-ХС ЛВП $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) или апоВ ≥ 80 мг/дл, были рандомизированы для получения инъекций алирокумаба или плацебо. Терапия алирокумабом привела к снижению среднего исходного уровня ХС ЛНП 2,38 ммоль/л (92 мг/дл) до 1,24 ммоль/л (48 мг/дл) через 12 мес. Выявлено относительное снижение риска первичной конечной точки на 15% (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшие госпитализации) (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78-0,93) через 2,8 лет наблюдения [120]. Хотя в исследовании ODYSSEY отмечено значительное уменьшение общей смертности, это был предварительный результат, и он не был подтвержден значимым влиянием на сердечно-сосудистую смертность.

8.4.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Анти-PCSK9 моноклональные антитела вводятся подкожно, обычно 1 раз в 2 нед. или 1 раз в мес., доза зависит от назначаемого препарата. Возможность взаимодействия с препаратами, поступающими перорально, исключена, поскольку они не оказывают влияния на фармакокинетику или фармадинамику. Среди наиболее часто встречающихся побочных явлений — зуд в месте инъекции и гриппоподобные симптомы [292]. В некоторых исследованиях был описан эффект воздействия на нейροкогнитивную функцию, репортируемый пациентами [293]. Однако

в исследовании EBBINGHAUS [231], которое было спланировано специально с целью выявления изменений нейрокогнитивной функции, такого влияния обнаружено не было, как и в отчетах по безопасности в исследованиях FOURIER и ODYSSEY. По результатам исследований с менделевской рандомизации можно предположить, что ингибирование PCSK9 может увеличить риск СД за счет влияния на ХС ЛНП, как и при лечении статинами [294]. В настоящее время такой информации из РКИ не получено [295-297]. Хотя необходимо проведение длительных исследований с ингибиторами PCSK9, чтобы исключить эти и другие возможные побочные эффекты ингибирования PCSK9 [298], результаты 7-летнего исследования IMPROVE-IT показали, что длительно поддерживаемая низкая концентрация ХС ЛНП не ассоциируется ни с какими явными нежелательными событиями [299].

Потенциальная проблема, связанная с длительной терапией антителами, — появление аутоантител. Поскольку эволокумаб и алирокумаб являются полностью человеческими антителами, теоретически вероятность возникновения аутоантител невелика. В настоящее время описано очень небольшое количество случаев выявления антител к лекарственным препаратам, при этом не сообщается об ослаблении эффекта, направленного на снижение уровня ХС ЛНП, однако требуется мониторинг длительное применение. Действительно, программа изучения третьего ингибитора PCSK9, бокоцизумаба, гуманизированного антитела, была прекращена из-за увеличения количества нейтрализующих антител, что приводило к уменьшению эффекта в отношении снижения ХС ЛНП с течением времени, а также из-за большей частоты реакций в месте инъекций [300]. Хотя ингибиторы PCSK9 являются очень эффективными препаратами, способными снижать уровень ХС ЛНП и риск ССС на фоне терапии статинами и/или эзетимибом, принимая во внимание стоимость лечения и отсутствие достаточного количества данных о долгосрочной безопасности, применение этих препаратов является экономически оправданным только у пациентов с очень высоким риском ССЗ атеросклеротического генеза, и их использование может оказаться невозможным в некоторых странах с ограниченными ресурсами здравоохранения.

8.5. Ломитапид

Микросомальный белок — переносчик ТГ осуществляет транспорт ТГ и фосфолипидов из эндоплазматического ретикула к апоВ, что является важным этапом в процессе образования ЛОНП. Ингибирование микросомального белка — переносчика ТГ препятствует образованию ЛОНП в печени и хиломикронов в кишечнике.

Ломитапид является ингибитором микросомального белка — переносчика ТГ, разработанным для лечения гомозиготной СГХС, препарат принимается перорально однократно в течение суток. В открытом несравнительном исследовании с титрованием дозы ломитапида в качестве дополнительной терапии к статинам у пациентов, получающих или не получающих аферез и низкожировую диету [301], уровень ХС ЛНП снизился на 50% от исходного показателя через 26 нед. и на 44% — через 56 нед. Также было показано, что ломитапид способствует уменьшению количества процедур афереза у больных гомозиготной СГХС. Необходимо отметить, что пока не оценивалось влияние препарата на прогноз ССЗ.

Как проявление механизма действия ломитапида, его применение ассоциировано с повышением уровня трансаминаз, что, вероятно, отражает увеличение содержания жира в печени, а также плохую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта [301, 302]. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта были наиболее частой причиной, не позволявшей увеличить дозу ломитапида в клинических исследованиях [301]. Однако было отмечено, что частота и выраженность этих побочных эффектов обычно уменьшается с течением времени. Таким образом, назначение ломитапида требует тщательного обучения пациентов и мониторинга функции печени.

8.6. Мипомерсен

Мипомерсен — это антисенс-нуклеотид, способный связываться с матричной РНК (мРНК) apoB-100, который является триггером селективной деградации молекул мРНК. После подкожного введения нуклеотид преимущественно транспортируется в печень, где связывается со специфичной мРНК, предупреждая трансляцию apoB белка и, соответственно, уменьшая образование атерогенных липидов и липопротеинов, включая ХС ЛНП и Лп(а) [303]. Добавление к липидснижающей терапии и диете мипомерсена показано для снижения уровня ХС ЛНП у пациентов с гомозиготной СГХС. В настоящее время мипомерсен одобрен Американским агентством по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (US Food and Drug Administration, FDA), но не одобрен Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA).

Самым частым побочным эффектом у пациентов, получавших терапию мипомерсеном, были реакции в местах инъекций [304]. Однако наибольшую тревогу в отношении безопасности мипомерсена вызывает токсическое действие на печень. Мипомерсен может привести к развитию стеатоза. У пациентов, получавших мипомерсен, выявлена большая частота содержания жира в печени по сравнению с больными, рандомизированными в группу плацебо [303].

Эффективность и безопасность длительной терапии мипомерсеном в настоящее время изучаются у пациентов с тяжелой гетерозиготной СГХС и у больных, не переносящих терапию статинами.

8.7. Фибраты

8.7.1. Механизм действия

Фибраты являются агонистами ядерных альфа-рецепторов, активация которых ведет к пролиферации пероксисом (PPAR- α), и действуют через факторы транскрипции, регулирующие различные этапы метаболизма липидов и липопротеидов. В итоге фибраты эффективно снижают уровень ТГ в крови натощак, а также постпрандиальный уровень ТГ и концентрацию ремнантных частиц липопротеидов, богатых ТГ.

8.7.2. Влияние на липиды

Влияние на липидный профиль может различаться у различных представителей класса фибратов, однако установлено, что снижение уровня ТГ достигает 50%, также препараты снижают ХС ЛНП на $\leq 20\%$ (возможно парадоксальное незначительное повышение ХС ЛНП при высоком уровне ТГ), а также повышают содержание ХС ЛВП на $\leq 20\%$. Выраженность эффекта зависит от исходного содержания липидов [305]. Способность фибратов повышать уровень ХС ЛВП и снижать ТГ была существенно ниже (на $\sim 5\%$ и $\sim 20\%$, соответственно) в длительных интервенционных исследованиях у пациентов с СД 2 типа без повышенного уровня ТГ [306, 307].

8.7.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Клиническая эффективность фибратов была продемонстрирована в 6 РКИ: HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention), LEADER (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes); в последнем исследовании фенофибрат добавляли к терапии статинами [306–311]. В исследованиях, оценивавших прогноз ССЗ, степень уменьшения риска была пропорциональна степени снижения не-ХС ЛВП [50].

Хотя в исследовании HHS сообщалось о значительном улучшении прогноза на фоне применения гемфиброзила, ни результаты исследования FIELD, ни данные ACCORD, изучавших фенофибрат, не показали уменьшение общего числа ССС. В исследовании LEADER принимали участие мужчины с атеросклерозом артерий нижних конечностей; не было выявлено клинически значимого уменьшения количества ССС на фоне терапии безафибратом. Имеются данные об уменьшении частоты нефатальных ИМ,

однако эти данные являются результатом ретроспективного анализа. Такой эффект был наиболее выражен у лиц с повышенным уровнем ТГ/низким уровнем ХС ЛВП. Однако данные в отношении других показателей прогноза остаются неоднозначными. Только в одном исследовании, ACCORD, оценивали эффект фибрата, добавленного к терапии статинами. В двух последних метаанализах [312, 313] не было выявлено положительного результата. По данным других метаанализов обнаружено уменьшение значимых ССС у пациентов с высоким уровнем ТГ и низким содержанием ХС ЛВП на фоне применения фибратов, однако не описано снижение общей или сердечно-сосудистой смертности [314-316]. Таким образом, общая эффективность фибратов в отношении прогноза ССЗ менее выражена, чем у статинов. Недавно появилась информация о высокой эффективности снижения уровня липопротеинов, богатых ТГ, с помощью нового селективного модулятора PPAR- α пемафибрата [317]. В настоящее время проводится клиническое исследование PROMINENT (Pemaibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes), задачей которого является оценка сердечно-сосудистого прогноза на фоне терапии пемафибратом у 10 тыс. больных СД высокого риска с высоким уровнем ТГ и низким содержанием ХС ЛВП [318]. В целом, потенциальное положительное влияние фибратов на ССЗ требует дальнейшего подтверждения.

8.7.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Фибраты, как правило, хорошо переносятся и обладают умеренными побочными эффектами. Расстройства функции органов пищеварения отмечались у <5% пациентов, кожная сыпь — у 2% [319]. В целом, наиболее известными нежелательными явлениями, связанными с действием фибратов, являются миопатия, повышение уровня печеночных ферментов и холелитиаз [319]. При использовании фибратов в качестве средства монотерапии (главным образом, гемфиброзила) сообщалось о повышении риска развития миопатии в 5,5 раз чаще по сравнению с использованием статинов, и этот показатель варьирует у различных фибратов и их комбинаций со статинами. Это объясняется фармакологическим взаимодействием между различными фибратами и глюкуронированием статинов. Гефиброзил ингибирует метаболизм статинов через механизм глюкуронирования, что ведет к существенному увеличению концентрации статинов в плазме [320]. Так как фармакокинетический путь фенофибрата отличается от такового у гемфиброзила, риск развития миопатии при такой комбинации существенно ниже [319].

Как класс лекарственных средств фибраты повышали сывороточный уровень креатинина и гомоци-

стеина как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях. Повышение сывороточного креатинина на фоне терапии фибратами полностью обратимо при отмене препарата. Из данных метаанализов следует, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не свидетельствует о негативном влиянии на функцию почек [315]. Применение фибратов ассоциируется с небольшим повышением риска панкреатита [321]. Некоторое повышение уровня гомоцистеина на фоне применения фибратов было признано относительно безопасным в аспекте повышения общего риска развития сердечно-сосудистой патологии. В то же время, повышение уровня гомоцистеина под действием фибратов может способствовать увеличению уровней ХС ЛНП и апоА-1, что способно несколько нивелировать общий положительный эффект фенофибрата в отношении прогноза ССЗ [322].

8.8. n-3 жирные кислоты

8.8.1. Механизм действия

n-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) используются для снижения уровня ТГ. n-3 жирные кислоты в лекарственных дозах (2-4 г/сут.) влияют на сывороточный уровень липидов и липопротеидов, особенно на концентрацию ЛОНП. Механизм действия плохо изучен, хотя он может быть связан с их способностью взаимодействовать с ядерными рецепторами (PPAR) и уменьшать секрецию частиц апоВ.

8.8.2. Влияние на липиды

n-3 жирные кислоты снижают уровень ТГ, однако их влияние на другие липопротеины незначительно. Необходимо получить больше данных о клинических исходах, чтобы иметь возможность рекомендовать более широкое применение n-3 жирных кислот [323]. Рекомендуемые дозы эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот для снижения ТГ варьируют в пределах 2-4 г/сут. По данным трех недавно проведенных исследований у лиц с высоким уровнем ТГ применение эйкозапентаеновой кислоты приводило к значительному снижению уровня ТГ в сыворотке на 45%, эффект был дозозависимым [324-326]. По данным метаанализов омега-3 жирные кислоты также эффективны для снижения ТГ сыворотки [157]. Недавно результаты исследований EVOLVE II (EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs II) подтвердили эффективность омега-3 жирных кислот в отношении снижения уровня ТГ [327].

8.8.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Метаанализ Кокрановского общества, включающий данные 112059 пациентов из 79 исследований, показал отсутствие влияния омега-3 ПНЖК на об-

щую смертность (относительный риск 0,98, 95% ДИ 0,90-1,03) или на ССС (относительный риск 0,99, 95% ДИ 0,94-1,04), имелась лишь тенденция к снижению числа событий, обусловленных ИБС (относительный риск 0,93, 95% ДИ 0,88-0,97) [328]. Недавно в исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [329], в котором 15480 пациентов с СД без ССЗ были рандомизированы для получения n-3 жирных кислот или плацебо, не выявлено значимых различий в отношении риска серьезных ССС в течение среднего периода наблюдения 7,4 лет (относительный риск 1,00, 95% ДИ 0,91-1,09).

Данные остаются неубедительными в отношении омега-3 жирных кислот, их клиническая эффективность, по-видимому, связана с действием, не имеющим отношения к влиянию на липиды [330, 331]. Более того, в клинических исследованиях омега-3 жирных кислот использовали дозу 1 г/сут., которая не оказывает существенного влияния на липиды плазмы, поскольку для снижения уровня ТГ требуется доза >2 г/сут. Исследование REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial) [195] было спланировано с целью оценить потенциальную эффективность омега-3 жиров (EPA) в отношении исходов ССЗ атеросклеротического генеза у лиц с повышенным уровнем ТГ; в исследование были включены ~8 тыс. пациентов, получающих терапию статинами, с уровнем ХС ЛНП 1,0-2,6 ммоль/л (41-100 мг/дл) и различными факторами ССР, включая устойчивое повышение ТГ 1,7-5,6 ммоль/л (150-499 мг/дл), а также имевших либо диагностированное ССЗ, либо СД и хотя бы один дополнительный ФР. Назначение высоких доз EPA (2 г 2 раза/сут.) по сравнению с плацебо (минеральное масло) привело к снижению относительного риска основных нежелательных ССС (MACE) на ~25% ($p < 0,001$). Еще одно плацебо-контролируемое РКИ, STRENGTH (Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertiglyceridemia) [332], целью которого является установить, приведет ли снижение липопротеинов, богатых ТГ, и ремнантов у пациентов, получающих терапию статинами к дополнительному уменьшению риска ССЗ, в настоящее время продолжается. Исследование VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial) имело факториальный дизайн 2×2, здоровые люди были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения витамина D3 (в дозе 2000 МЕ в сут.) или плацебо, либо n-3 жирные кислоты (1 г/сут. в виде капсул рыбьего жира, содержащих 840 мг n-3 жирных кислот, в т.ч., 460 мг эйкозапентаеновой кислоты и 380 мг докозагексаеновой кислоты) или плацебо. Оказалось, что ни n-3 жирные кислоты, ни витамин D3 не эффективны в отношении первичной профилактики кардиоваскулярных или онколо-

гических событий у мужчин и женщин среднего возраста в течение 5 лет наблюдения [333].

8.8.4. Безопасность и лекарственные взаимодействия

Назначение n-3 жирных кислот, по-видимому, безопасно и лишено клинически значимых взаимодействий. Наиболее частым побочным эффектом являются нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Антитромботическое действие может увеличить склонность к кровотечениям, особенно при назначении одновременно с аспирином/клопидогрелем. Недавно в одном из исследований была обнаружена ассоциация риска рака предстательной железы с употреблением большого количества n-3 ПНЖК [334].

8.9. Никотиновая кислота

Основными точками приложения действия никотиновой кислоты являются печень и жировая ткань. В печени никотиновая кислота ингибирует диацилглицерол-ацилтрансферазу-2, что ведет к уменьшению секреции частиц ЛОНП, что также отражается в уменьшении уровня ЛПП и ЛНП в плазме [335]. Никотиновая кислота, прежде всего, способствует повышению уровня ХС ЛВП и апоА-1 за счет стимуляции продукции апоА-1 в печени [335]. В двух больших РКИ с никотиновой кислотой — одно с ниацином медленного высвобождения [66], второе с ниацином в комбинации в ларопипрантом [67] — не было выявлено благоприятных эффектов, но обнаружено увеличение количества серьезных нежелательных явлений. В настоящее время в Европе не одобрено к применению ни одного лекарственного препарата, содержащего никотиновую кислоту.

8.10. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС

В настоящее время существует единственный фармакологический подход к повышению уровня ХС ЛВП — прямое подавление белка, переносящего эфиры ХС, с помощью маленькой молекулы ингибитора, этот метод позволяет увеличить уровень ХС ЛВП на ≥100% в зависимости от дозы. Торцетрапиб изучался в исследовании ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), которое было остановлено из-за увеличения смертности [336]. Дальцетрапиб повышает уровень ХС ЛВП на 30-40% без существенного влияния на уровень ХС ЛВП, что дает возможность оценить эффект “чистого” повышения ХС ЛВП. Однако терапия дальцетрапибом не привела к какому-либо значимому эффекту у пациентов с ОКС в исследовании dal-OUTCOMES. Эвацетрапиб, способный повышать уровень ХС ЛВП на 130% и снижать ХС ЛНП на 37%, изучали в исследовании ACCELERATE [63], которое было прекращено из-за

бесполезности. Недавно проводилось изучение анацетрапиба, который повышает уровни ХС ЛВП и апоА-1 (на 104 и 36%, соответственно) и снижает ХС ЛНП и апоВ (на 17 и 18%, соответственно) в исследовании REVEAL. Анацетрапиб способствовал уменьшению числа основных ССС на 9% в течение среднего периода наблюдения 4,1 года [64]. Степень относительного уменьшения риска пропорциональна выраженности снижения уровней ХС ЛНП и не-ХС ЛВП [337]. Этот препарат не был одобрен для официального одобрения.

8.1. Дальнейшие перспективы

8.1.1. Новые подходы к снижению ХС ЛНП

Альтернативным подходом к подавлению PCSK9 является РНК-интерференция. В клинических исследованиях I и II фаз малая интерферирующая РНК молекула инклизиран — ингибирующая синтез PCSK9 — способствовала снижению уровня ХС ЛНП до 50%, этот эффект был дозозависимым. Снижение уровней PCSK9 и ХС ЛНП поддерживался в течение ≤6 мес. [338, 339]. Не было отмечено специфических серьезных нежелательных явлений. В настоящее время в исследованиях HPS4/TIMI65/ORION4, планируемая продолжительность которых 5 лет, проводится сравнение инклизирана с плацебо у 15 тыс. пациентов, перенесших ИМ или инсульт.

Бемпедоевая кислота является новым пероральным препаратом, первым в своем классе, который представляет собой маленькую молекулу, ингибирующую синтез ХС за счет ингибирования АТФ-цитрат-лиазы, цитозольного фермента, функционирующего “выше” по каскаду, чем 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктаза [340]. В настоящее время, этот препарат исследован у больных СД и пациентов, имеющих и не имеющих непереносимость статитов. В качестве монотерапии, бемпедоевая кислота снижает уровень ХС ЛНП на ~30% и на ~50% в комбинации с эзетимибом. В настоящее время бемпедоевая кислота изучается в клинических исследованиях III фазы, некоторые из которых уже завершились [341, 342].

8.1.2. Новые подходы к снижению уровня липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов

Поскольку генетические исследования свидетельствуют, что дефицит ангиопоэтин-подобного белка 3 (ANGPTL3) обладает протективным действием в отношении атеросклеротических заболеваний [343], было разработано антитело к ANGPTL3 (эвинакумаб). Было показано, что эвинакумаб снижает уровни ТГ, ХС ЛНП и Лп(а) у пациентов с гомозиготной СГХС [344]. Другой подход, который в настоящее время изучается, основан на ингибировании образования ANGPTL3 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов [345]. В исследовании IONIS-ANGPTL3-LRx применение антисмыслового олигонуклеотида,

направленного на ANGPTL3, еще одного белка, играющего важную роль в клиренсе липопротеинов, богатых ТГ, приводило к снижению уровня ТГ плазмы на 85%. Возможно, в будущем появятся инструменты, позволяющие улучшить клиренс липопротеинов, богатых ТГ, что будет проявляться атерогенной “нагрузкой” ремнантных частиц.

Быстрое развитие технологий подавления транскрипции генов позволило избрать мишенью терапии белки (апоС-III), которые очень важны для регуляции клиренса липопротеинов, богатых ТГ. Был разработан антисмысловый олигонуклеотид второго поколения, направленный на мРНК апоС-III [346]. В двух клинических исследованиях III фазы оценивали безопасность и эффективность воланесорсена у пациентов с повышенным уровнем ТГ [347, 348]. Воланесорсен снижал уровень ТГ плазмы на ~70%, а уровень апоС-III — на 80-90% [349]. Европейское медицинское агентство недавно выпустило разрешение на маркетинг для препарата Вэйливра (воланесорсен) в качестве дополнения к диете для взрослых пациентов с генетически подтвержденным синдромом семейной хиломикронемии, имеющих высокий риск панкреатита, у которых диета и терапия, направленная на снижение ТГ, оказались неэффективны.

8.1.3. Новые подходы к повышению уровня ХС ЛВП

Хотя результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что низкий уровень ХС ЛВП не является причиной ССЗ атеросклеротического генеза, что ставит под сомнение возможность разработки в будущем терапевтических стратегий, направленных на повышение ХС ЛВП с уменьшением риска ССЗ, появляются серьезные перспективы разработки эффективных препаратов, способных повышать ХС ЛВП и апоА-1 и оказывающих положительное действие на развитие атеросклероза. С одной стороны, интерес направлен на пептиды-миметики апоА-1 и рекомбинантные формы ЛВП, которые способны *in vivo* ремоделировать частицы ЛВП и оказывать кардиопротективное действие [350]. С другой стороны, разрабатываются препараты, усиливающие катаболизм липопротеинов, богатых ТГ, такие как антисенс-нуклеотиды к апоС-III, что ведет к одновременному уменьшению уровня ТГ (~70%) и значительному повышению ХС ЛВП (~40%) при гипертриглицеридемии [351]. Важно отметить, что мы до сих пор не можем объяснить взаимосвязь между способом повышения уровней ЛВП/апоА-1 и вероятным антиатерогенным действием частиц ЛВП.

8.1.4. Новые подходы к снижению уровня липопротеина(а)

Еще одним методом, находящимся в стадии изучения, является селективное уменьшение концентрации Лп(а). В настоящее время проводится оценка

в клинических условиях РНК-направленной терапии. Результаты исследований антисмысловых олигонуклеотидов у пациентов как с нормальными уровнями Лп(а), так и с повышенными концентрациями продемонстрировали их снижение на >90% [352]. Этот подход в настоящее время изучается в клинических исследованиях II-III фаз, также планируется исследование с оценкой прогноза для того, чтобы выяснить, влияет ли снижение уровня Лп(а) на ССР.

8.12. Терапевтические стратегии контроля ХС плазмы

Хотя целевые показатели ХС ЛНП могут быть достигнуты у многих пациентов с помощью монотерапии, значительное количество больных очень высокого риска или с очень высокими показателями ХС ЛНП требуют дополнительного лечения. В этом случае оправдана комбинированная терапия. Больным с очень высоким риском и с сохраняющимся высоким риском, несмотря на применение статинов в максимально переносимых дозах, рекомендована комбинация с эзетимибом, а при

отсутствии достижения целевых показателей — рекомендуется добавление ингибитора PCSK9 (рис. 4 и *Рекомендации по фармакологическому снижению ХС ЛНП*). Следует отметить, что возможно непосредственное добавление ингибитора PCSK9 к статину [120, 290] (рис. 4).

Как показано на рисунке 3, возможно оценить ожидаемую клиническую пользу терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП, у любого пациента; она зависит от интенсивности терапии, исходного уровня ХС ЛНП и исходного расчетного риска ССЗ атеросклеротического генеза. Этот простой алгоритм может быть использован клиницистами для выбора адекватной терапии и расчета ожидаемой пользы от терапии, направленной на снижение ХС ЛНП, что поможет в обсуждении проблемы с пациентом. Для удобства в Дополнительной таблице 3 приведены обобщенные данные по абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, которое может быть достигнуто с помощью различных терапевтических подходов в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП.

Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛНП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется назначение высокоэффективного статина вплоть до максимально переносимой дозы с целью достижения целевых показателей для конкретного уровня риска [32, 34, 38].	I	A
Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина не достигнуты целевые показатели ^c , рекомендуется комбинация с эзетимибом [33].	I	B
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска, но без СГХС, если не достигнут целевой уровень ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, может быть назначена комбинация с ингибитором PCSK9.	IIb	C
Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска при отсутствии достижения целевого уровня ^c на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована комбинация с ингибитором PCSK9 [119, 120].	I	A
Для пациентов с СГХС и очень высоким риском (т. е. при наличии ССЗ атеросклеротического генеза или другого значимого ФР) при отсутствии достижения целевого уровня ^c на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована комбинация с ингибитором PCSK9.	I	C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), может быть назначен эзетимиб [197, 265, 353].	IIa	C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), ингибитор PCSK9 может быть добавлен к эзетимибу [197, 265, 353].	IIb	C
При отсутствии достижения целевых показателей ^c возможно комбинация статина с секвестрантами желчных кислот.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — для определения см. таблицу 7.

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

8.13. Терапевтические стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы

Хотя ССР возрастает при уровне ТГ натошак >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) [56], назначение лекарственных препаратов для снижения уровня ТГ возможно только пациентам высокого риска при концентрации ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) при отсутствии возможности ее снижения с помощью немедикаментозных методов. Возможные терапевтические опции включают статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и n-3 ПНЖК. Метаанализ 10 исследова-

ний с участием лиц, получавших различную терапию, направленную на снижение ТГ (фибраты, ниацин и n-3 ПНЖК) свидетельствует о снижении нежелательных кардиоваскулярных исходов на 12% [354]. Недавно исследование REDUCE-IT [194] показало, что у пациентов высокого риска, получающих статины и имеющих уровень ТГ натошак 135-499 мг/дл (1,52-1,63 ммоль/л), икозапент этил (высокоочищенная эйкозопентаеновая кислота) в высоких дозах (2 г 2 раза/сут.) существенно уменьшал риск ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть,



Рис. 3. Ожидаемая польза от терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП. Для любого пациента можно определить ожидаемую пользу терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП; она зависит от интенсивности лечения, исходного уровня ХС ЛНП, ожидаемого абсолютного снижения уровня ХС ЛНП и исходного расчетного риска ССЗ атеросклеротического генеза. Выбор интенсивности терапии определяется необходимым снижением уровня ХС ЛНП в зависимости от индивидуального риска развития ССЗ. Умножение пропорционального снижения уровня ХС ЛНП на исходный уровень ХС ЛНП пациента определяет ожидаемое абсолютное снижение уровня ХС ЛНП, которого можно достичь с помощью конкретного вида терапии. Поскольку абсолютное уменьшение ХС ЛНП на каждый 1,0 ммоль/л ассоциируется со снижением риска ССС на 20%, большее абсолютное снижение уровня ХС ЛНП приведет к большему пропорциональному снижению риска. Умножение пропорционального уменьшения риска, ожидаемого в результате абсолютного снижения уровня ХС ЛНП, на индивидуальный расчетный исходный риск развития ССС определяет ожидаемое абсолютное снижение риска для данного пациента.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

примерно на четверть в течение среднего периода наблюдения 4,9 лет. Кроме того, по данным исследования VITAL, n-3 жирные кислоты в низких дозах (1 г/сут.) не были эффективны в отношении первич-

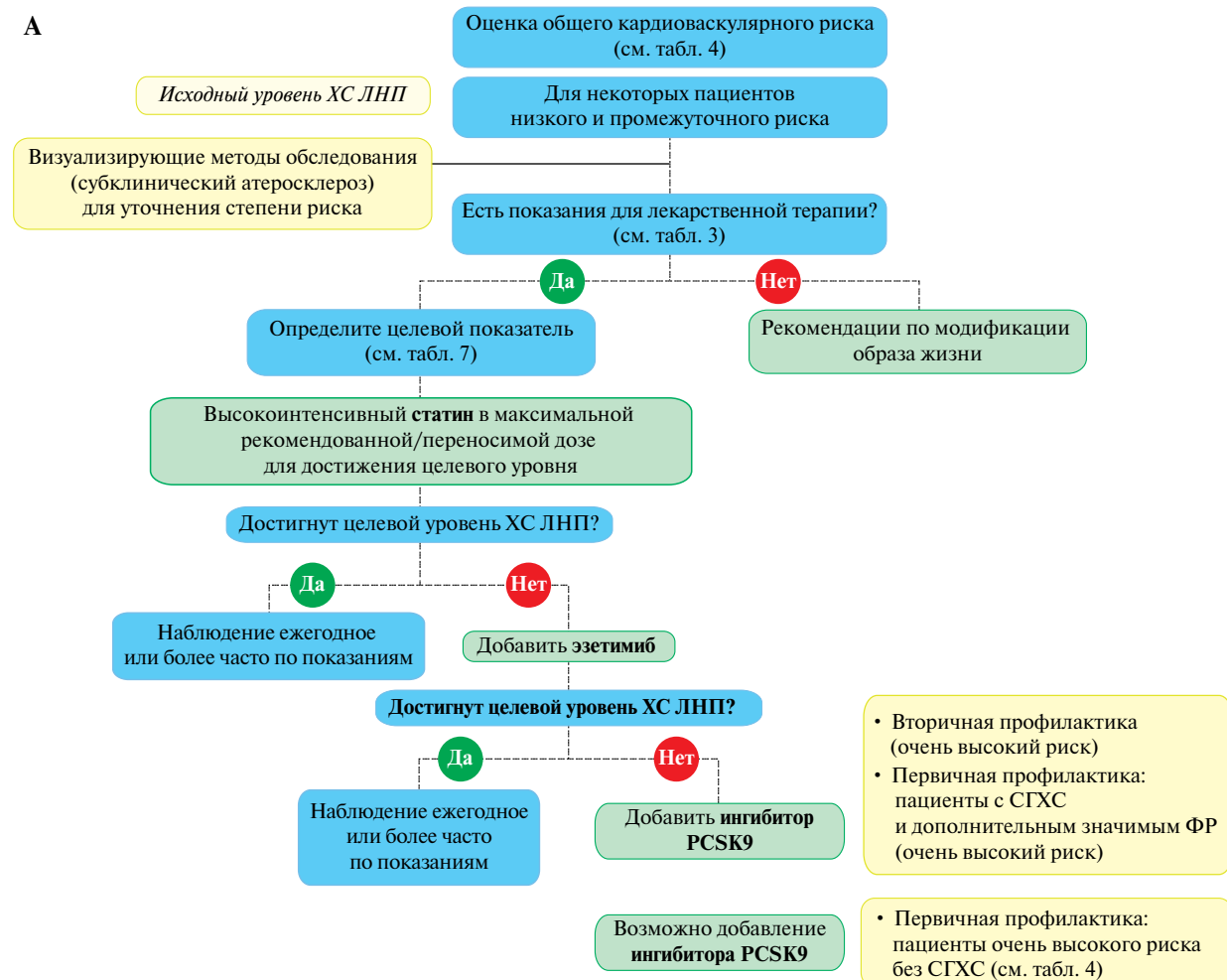
ной профилактики ССЗ или рака у здоровых мужчин и женщин среднего возраста в течение 5 лет наблюдения [333]. Рекомендации по лечению гипертриглицеридемии приведены ниже.

Рекомендации по лекарственной терапии пациентов с гипертриглицеридемией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется терапия статинами, которые являются препаратами первого выбора с целью снижения ССР у лиц с высоким риском, имеющих гипертриглицеридемию (уровень ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл)) [355].	I	B
Пациентам высокого (или выше) риска с уровнем ТГ 1,5-5,6 ммоль/л (135-499 мг/дл), сохраняющимся несмотря на терапию статинами, можно добавить n-3 ПНЖК (икозапент этил 2 г 2 раза/сут.) [194].	IIa	B
Для первичной профилактики пациентам, имеющим целевой уровень ХС ЛНП и уровень ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл), можно назначить фенофибрат или безафибрат в комбинации со статином [305-307, 356].	IIb	B
Пациентам высокого риска, имеющим целевой уровень ХС ЛНП и уровень ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл), можно назначить фенофибрат или безафибрат в комбинации со статином [305-307, 356].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.



В Целевые уровни ХС ЛНП

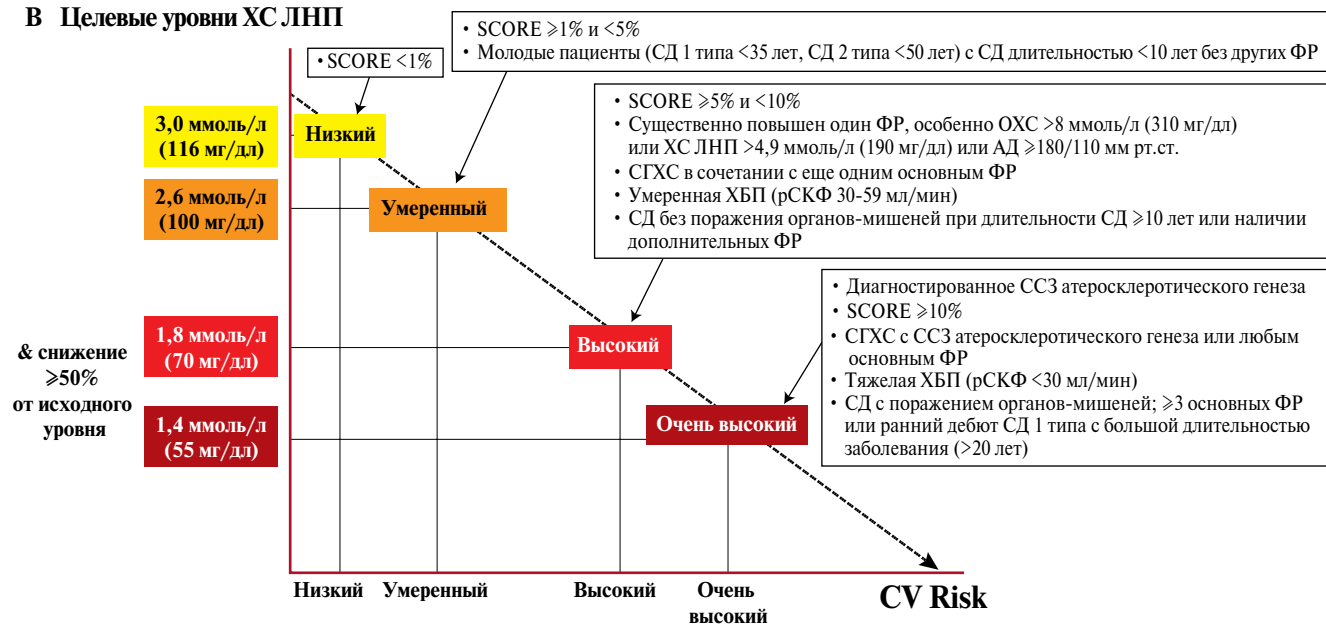


Рис. 4. (А) Алгоритм фармакотерапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП. **(В)** Целевые показатели ХС ЛНП при проведении терапии для различных категорий ССР.

Сокращения: АД — артериальное давление, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

9. Ведение пациентов с дислипидемиями в различных клинических ситуациях

9.1. Семейные дислипидемии

Уровень липидов плазмы в большой степени определяется генетическими факторами. В наиболее выраженных случаях это проявляется семейными дислипидемиями. Идентифицировано большое количество моногенных аномалий; среди них СГХС наиболее значимо ассоциируется с ССЗ (табл. 11). В целом, характер наследования обычно не является признаком моногенной аномалии; чаще при наследовании нескольких генетических вариантов, каждый из которых влияет на метаболизм липидов, имеющий относительно незначительный эффект, однако в комбинации с другим или другими оказывает значимое влияние на ОХС, ТГ или ХС ЛНП. Характер наследования является полигенным [357]. Часто оказывается, что высокие уровни ХС ЛНП, ТГ или низкая концентрация ХС ЛВП выявляются у нескольких членов семьи.

9.1.1. Смешанная семейная гиперлипидемия

Смешанная семейная гиперлипидемия представляет собой часто встречающуюся смешанную дислипидемию (1:100–1:200), характеризующуюся повышенными уровнями ХС ЛНП, ТГ или обоих показателей и являющуюся важным фактором раннего дебюта ССЗ. Смешанная семейная гиперлипидемия представляет собой сложное заболевание, ее фенотип определяется взаимодействием множества генов и факторов окружающей среды. Оно значимо пересекается с фенотипом дислипидемий при СД 2 типа и МС. Даже внутри одной семьи фенотипы демон-

стрируют существенные различия уровней липидов (ТГ, ХС ЛНП и апоВ). Смешанная семейная гиперлипидемия не является моногенным расстройством и не связана с единственным генетическим фактором, однако ее фенотип характеризуется высокими уровнями ХС ЛНП и/или ТГ [358, 359]. В связи с этим, в клинической практике это заболевание часто не диагностируется; сочетание концентрации апоВ >120 мг/дл и ТГ >1,5 ммоль/л (>133 мг/дл) с семейным анамнезом раннего дебюта ССЗ можно использовать для выявления пациентов с вероятным диагнозом смешанной семейной гиперлипидемии [360].

Выявление смешанной семейной гиперлипидемии имеет важное клиническое значение для оценки ССР. Необходимо принимать во внимание семейный анамнез при принятии решения об агрессивности лечения дислипидемии, а также учитывать, что повышенный уровень ХС ЛНП ассоциируется с более высоким риском в присутствии гипертриглицеридемии. Терапия статинами способствует одинаковому относительному уменьшению ССР у пациентов с гипертриглицеридемией и без нее. Поскольку абсолютный риск обычно выше при наличии гипертриглицеридемии, у таких больных польза от терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП, обычно больше.

9.1.2. Семейная гиперхолестеринемия

9.1.2.1. Гетерозиготная СГХС

Семейная гиперлипидемия представляет собой часто встречающуюся кодоминантную моногенную дислипидемию, способствующую раннему дебюту

Таблица 11

Генетически обусловленные нарушения метаболизма липопротеинов

Заболевание	Распространенность	Ген(ы)	Влияние на липопротеины
Гетерозиготная СГХС	1 на 200–250	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑ХС ЛНП
Гомозиготная СГХС	1 на 160000–320000	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑↑ХС ЛНП
Смешанная СГХС	1 на 100/200	<i>USF1</i> + модифицирующие гены	↑ХС ЛНП, ↑ЛОНП, ↑апоВ
Семейная дисбеталипопротеинемия	1 на 5000	<i>APO E</i>	↑↑ЛПП и ремнанты хиломикрон
Наследственный дефицит липопротеинлипазы (синдром наследственной хиломикронемии)	2 на 10 [6]	<i>LPL</i> <i>APO C2</i> <i>ApoAV</i> , <i>GPIHBP1</i> <i>LMF1</i>	↑↑Хиломикроны и ХС ЛОНП
Болезнь Танжера (анальфалипопротеинемия)	1 на 10 [6]	<i>ABCA1</i>	↓↓ХС ЛВП
Наследственный дефицит лецитин холестерол ацилтрансферазы	1 на 10 [6]	<i>LCAT</i>	↓ХС ЛВП

Сокращения: апоВ — аполипопротеин В, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 12

Диагностические критерии СГХС Dutch Lipid Clinic Network

Критерии	Баллы
1) Семейный анамнез	
Родственники первой линии с известным ранним дебютом ИБС и сосудистых заболеваний (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) или с уровнем ХС ЛНП выше 95-го перцентиля	1
Ксантомы сухожилий и/или <i>arcus cornealis</i> у родственников первой линии или дети <18 лет с уровнем ХС ЛНП выше 95-го перцентиля	2
2) Анамнез	
Пациенты с ранним дебютом ИБС (мужчины <55 лет, женщины <60 лет)	2
Пациенты с ранним дебютом (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) цереброваскулярной болезни и ЗПА	1
3) Физикальное обследование^a	
Ксантоматоз сухожилий	6
Дуга роговицы в возрасте до 45 лет	6
4) Уровень ХС ЛНП (без терапии)	
ХС ЛНП $\geq 8,5$ ммоль/л (≥ 325 мг/дл)	8
ХС ЛНП 6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)	5
ХС ЛНП 5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)	3
ХС ЛНП 4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)	1
5) ДНК анализ	
Мутация в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8
Выберите только одну группу баллов, самую высокую, диагностика основана на общем количестве баллов	
“Определенный” диагноз СГХС требует >8 баллов	
“Вероятный” диагноз СГХС требует 6-8 баллов	
“Возможный” диагноз СГХС требует 3-5 баллов	

Примечание: ^a — без учета друг друга (т. е. максимум 6 баллов, если присутствуют оба варианта).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

ССЗ вследствие повышенной концентрации ХС ЛНП в течение всей жизни. В отсутствие лечения у мужчин и женщин с гетерозиготной СГХС обычно развиваются ССЗ в возрасте до 55 и 60 лет, соответственно. Установлено, что риск ССЗ у пациентов с явной или возможной гетерозиготной СГХС повышен, как минимум, в 10 раз. Однако ранняя диагностика и соответствующее лечение могут существенно снизить риск ССЗ.

Риск гетерозиготной СГХС в популяции составляет 1/200-250 [361], что соответствует общему числу пациентов в мире 14-34 млн. [362, 363]. Лишь небольшое число идентифицируется и получает адекватную терапию.

СГХС — моногенное заболевание, вызываемое мутацией генов *LDLR* или *apoB*, ведущей к потере функции, или мутацией гена *PCSK9*, ведущее к появлению функции; ~95% случаев СГХС обусловлены мутацией *LDLR*. Выделяют >1 тыс. мутаций в гене *LDLR*, приводящих к развитию СГХС. Различные мутации приводят к частичной или полной потере функции, в последнем случае развиваются наиболее тяжелые ГХС и ССЗ.

Диагностика СГХС обычно основан на клинических проявлениях. Наиболее часто используемые критерии Dutch Lipid Clinic Network приведены в таблице 12. Также используются критерии Simon Broome или критерии ВОЗ [364, 365].

Диагноз можно верифицировать с помощью выявления соответствующей мутации патогенного гена. Однако в большинстве исследований частота выявления мутаций у пациентов с клинически определенной или возможной гетерозиготной СГХС составляет 60-80%. Это свидетельствует о том, что у значительной части больных с СГХС имеется либо полигенное заболевание, либо оно связано с мутацией других генов, которые еще не идентифицированы.

Генетическое обследование и каскадный скрининг. Пробандов (конкретных пациентов) следует выявлять согласно следующим критериям:

- ОХС ≥ 8 ммоль/л (≥ 310 мг/дл) без терапии для взрослых или членов их семей (или >95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола в данной стране);
- Ранний дебют ИБС у пациента или члена его семьи;
- Ксантомы сухожилий у пациента или члена его семьи; или
- Случай внезапной сердечной смерти члена семьи.

Каскадный генетический скрининг членов семьи уже известного пациента позволяет эффективно выявлять новые случаи. Каскадный скрининг лучше всего проводит в липидном центре. В большинстве семей случаи можно идентифицировать с помощью оценки ОХС и ТГ; однако генетическое обследование

рекомендуется в случаях известной генетической мутации.

Гиполипидемическую терапию рекомендуется начинать сразу после установления диагноза. С целью улучшения оценки риска рекомендуется использовать визуализирующие методы обследования для выявления бессимптомного атеросклероза. Концепция кумулятивного влияния высокого уровня ХС иллюстрирует важность раннего начала терапии (применительно к детям см. ниже). Лечение следует начинать с высокоинтенсивных статинов, в большинстве случаев требуется комбинация с эзетимибом. У больных СГХС очень высокого риска вследствие наличия ССЗ атеросклеротического генеза в анамнезе, целевой уровень ХС ЛНП составляет снижение ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). При отсутствии диагностированного ССЗ или дополнительного значимого ФР пациенты с СГХС относятся к категории высокого риска, и целевой уровень ХС ЛНП составляет снижение ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл).

Ингибиторы PCSK9 способствуют снижению уровней ХС ЛНП до 60%, будучи добавлены к статинам. В двух РКИ выявлено положительное действие на конечные точки у больных ССЗ атеросклеротического генеза без СГХС [119, 120]. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы пациентам с СГХС очень высокого риска, у которых не удалось достичь целевых показателей на фоне терапии максимальной переносимой дозой статина и эзетимиба. Ингибиторы PCSK9 также рекомендованы больным СГХС при непереносимости статинов [366, 367].

Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с гетерозиготной СГХС приведены ниже.

Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с гетерозиготной СГХС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется исключать диагноз СГХС у пациентов с ИБС в возрасте < 55 лет для мужчин и < 60 лет для женщин, у лиц, имеющих родственников с ранним дебютом фатальных или нефатальных ССЗ, у лиц, у родственников которых имеются ксантомы сухожилий, у лиц с выраженным повышением уровня ХС ЛНП (для взрослых > 5 ммоль/л (> 190 мг/дл), для детей > 4 ммоль/л (> 150 мг/дл)), а также у родственников первой линии больных СГХС.	I	C
Рекомендуется диагностировать СГХС на основании клинических критериев и, при возможности, подтверждать ДНК-анализом.	I	C
При выявлении случая СГХС рекомендуется семейный каскадный генетический скрининг.	I	C
Рекомендуется лечить пациентов с СГХС, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза или дополнительный значимый ФР, как больных категории очень высокого риска, а пациентов без ССЗ в анамнезе — как больных высокого риска.	I	C

Больным СГХС очень высокого риска рекомендуется проводить терапию с целью снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и достижения уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). Если целевой уровень достичь не удастся, рекомендована комбинированная лекарственная терапия.	I	C
С целью первичной профилактики у пациентов с СГХС очень высокого риска следует снижать уровень ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и достигать уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл).	Ila	C
Терапия ингибиторами PCSK9 рекомендована больным СГХС очень высокого риска, если целевые показатели не могут быть достигнуты на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах и эзетимибом.	I	C
Детей рекомендуется обследовать для исключения СГХС, начиная с 5-летнего возраста, если имеется подозрение на гомозиготную СГХС.	I	C
Детей с СГХС следует обучать придерживаться здорового питания, а терапия статинами назначается с возраста 8-10 лет. Целевые показатели должны составлять для ХС ЛНП $< 3,5$ ммоль/л (< 135 мг/дл) в возрасте > 10 лет.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

9.1.2.2. Гомозиготная СГХС

Гомозиготная СГХС представляет собой редкое жизнеугрожающее заболевание. Клиническая картина характеризуется распространенным ксантоматозом, выраженными прогрессирующими ССЗ с ранним дебютом и уровнем ОХС > 13 ммоль/л (> 500 мг/дл). У большинства больных развиваются ИБС и аортальный стеноз в возрасте до 20 лет, и они умирают, не достигнув 30-летия. Частота гомозиготной СГХС составляет 1/160 тыс. — 1/320 тыс. Раннее выявление таких детей и быстрое направление их к специалисту крайне важно. Пациентов необходимо лечить с помощью интенсивной липидснижающей терапии и, при возможности, с помощью афереза липопротеинов. Такое лечение (каждые 1-2 нед.) способно снизить уровень ХС ЛНП плазмы на 55-70%. Частоту процедуры можно адаптировать у каждого пациента в зависимости от динамики липидов, симптомов и других параметров заболевания. Необходимо поддерживать терапию на максимально переносимом уровне [368]. Для более детального обсуждения гомозиготной СГХС следует обратиться к консенсусу ЕОА [366, 368].

9.1.2.3. СГХС у детей

СГХС диагностируется в детском возрасте на основании фенотипических критериев, включая повышенный уровень ХС ЛНП в сочетании с семейным анамнезом повышения ХС ЛНП, ранним дебютом ИБС и/или положительными результатами генетиче-

ского обследования [369]. Обследование в детском возрасте позволяет дифференцировать СГХС и несемейные случаи ГХС с помощью уровня ХС ЛНП. У детей с отягощенным семейным анамнезом в отношении высокого уровня ХС или раннего дебюта ИБС допустимым пороговым уровнем является $\geq 4,0$ ммоль/л (≥ 160 мг/дл). Если у родителя имеется выявленная генетическая аномалия, диагностический уровень для ребенка составляет $\geq 3,5$ ммоль/л (≥ 130 мг/дл). При возможности, следует проводить генетическое обследование ребенка.

Хотя у детей не проводилось плацебо-контролируемых исследований, результаты обсервационных исследований свидетельствуют, что раннее начало лечения может снизить бремя высокого уровня ХС ЛНП, улучшить эндотелиальную функцию и, соответственно, замедлить развитие атеросклероза и улучшить прогноз ИБС [369-371]. Терапия детей с СГХС включает мероприятия по модификации образа жизни и назначение статинов. Здоровое питание необходимо начинать в раннем возрасте, а терапию статинами начинать в 6-10 лет. Лечение статинами следует начинать с низких доз, а затем дозу следует увеличивать до достижения целевых показателей [372]. Целевые уровни для детей >10 лет составляют для ХС ЛНП <3,5 ммоль/л (<135 мг/дл), и снижение ХС ЛНП на $\geq 50\%$ в молодом возрасте.

9.1.3. Семейная дисбеталипопротеинемия

Семейная дисбеталипопротеинемия (тип III гиперлипопротеинемии) представляет собой редкое заболевание, обычно наследуемое по аутосомно-рецессивному типу с вариабельной пенетрантностью. При семейной дисбеталипопротеинемии возникает характерный клинический синдром, при котором выявляется повышение как ОХС, так и ТГ, обычно оба эти показателя находятся в пределах 7-10 ммоль/л. В тяжелых случаях у пациентов возникают туберо-эруптивные ксантомы, особенно на локтях и коленях, а также пальмарные ксантомы в кожных складках кистей и запястий. Риск ИБС очень высок, также отмечается быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения бедренных и берцовых артерий. Синдром обычно не проявляется в молодом возрасте, а у женщин — до наступления менопаузы. Большинство случаев представляю собой гомозиготы E2 изоформы апоЕ. АпоЕ играет важную роль в печеночном клиренсе ремнантов хиломикрон и ЛПП. АпоЕ2 менее активно связывается с печеночными рецепторами, чем E3 и E4 изоформы. В отсутствие сопутствующих состояний, ассоциирующихся с дислипидемией, например, гипертриглицеридемии, СД, ожирения или гипотиреоза [373-375], гомозигота АпоЕ2 обычно не приводит к семейной дисбеталипопротеинемии.

Обнаружение гомозиготы апоЕ2 у пациентов с дислипидемией имеет диагностическое значение,

и в настоящее время в большинстве клинических лабораторий возможно проведение анализа изоформ апоЕ. Наличие ремнантных частиц, характерных для семейной дисбеталипопротеинемии, может быть установлено на основании уровней ХС, ТГ и апоВ в плазме [376]. Если подозрение подтверждается, можно провести гентипирование апоЕ. У пожилых пациентов с ксантомами, напоминающими ксантомы при семейной дисбеталипопротеинемии, и с доказанным носительством апоЕ гомозиготы, следует исследовать парапротеин. Лечение семейной дисбеталипопротеинемии должно осуществляться в специализированной клинике. В большинстве случаев можно ожидать хорошего эффекта от назначения статинов или, при доминировании высокого уровня ТГ, фибратов; нередко требуется комбинация статинов и фибратов.

9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии

Хотя генетическая этиология гипертриглицеридемии, по-видимому, сложна, последние данные расширила наше понимание генетической природы гипертриглицеридемий, особенно хиломикронемии [37, 226, 377]. Умеренное повышение уровней ТГ (2,0-10,0 ммоль/л) вызывается сочетанным эффектом множества генов, влияющих на образование и элиминацию ЛОНП. Тяжелые моногенные случаи гипертриглицеридемии приводят к хиломикронемии, панкреатиту и отложению липидов. В настоящее время установлены мутации 6 генов (*LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GPD1*), которые оказывают моногенное действие, приводящее к выраженному повышению уровня ТГ в сыворотке вследствие нарушения путей элиминации хиломикрон. Эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу и встречаются редко. Дефект катаболизма хиломикрон и ЛОНП приводит к хиломикронемии и повышению уровня ТГ >11,2 ммоль/л (>1000 мг/дл), сыворотка становится мутной, молочно-белого цвета. Тяжелая гипертриглицеридемия наблюдается у пациентов, имеющих гомозиготную мутацию или комбинацию гетерозиготных мутаций гена фермента липопротеинлипазы, а также других генов, участвующих в катаболизме липопротеинов, богатых ГТ. У носителей гетерозиготных мутаций тех же самых генов, как правило, выявляется умеренное повышение уровня ТГ, что ведет к повышенному ССР [378]. Недавно была разработана и протестирована в клинических исследованиях генная терапия дефицита липопротеинлипазы [379], и алипоген типарвовек был в 2013г одобрен Европейским медицинским агентством. Однако эта терапия в настоящее время недоступна. Мутация приобретения функции *APOC3*, которая ведет к повышению уровня апоС-III, также может вызывать тяжелую гипертриглицеридемию за счет ингибирования активности липопротеинли-

пазы, тогда как мутации потери функции ассоциируются с благоприятным составом липидного профиля и низким уровнем ТГ [380]. В связи с этим, возможно, апоС-III станет новой терапевтической целью при коррекции липидного состава.

9.1.4.1. Мероприятия, направленные на предупреждение острого панкреатита при выраженной гипертриглицеридемии

Риск панкреатита становится клинически значимым, когда уровень ТГ >10 ммоль/л (880 мг/дл), особенно в сочетании с семейной хиломикронемией, в этих случаях необходимо принимать меры, направленные на профилактику панкреатита [381, 382]. Следует отметить, что гипертриглицеридемии являются причиной ~10% всех случаев панкреатита, а панкреатит может развиваться у пациента даже при уровне ТГ 5–10 ммоль/л (440–880 мг/дл). Недавно полученные данные проспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что риск острого панкреатита существенно возрастает при превышении каждого квартиля уровня ТГ, а это значит, что ТГ как ФР панкреатита недооценен [383]. Любой фактор, приводящий к повышению образования ЛОНП, может усиливать риск панкреатита, среди них употребление алкоголя — один из наиболее значимых. При наличии клинических проявлений пациент должен быть либо госпитализирован, либо за ним должно быть установлено тщательное регулярное наблюдение с целью контроля уровня ТГ. Необходимо ограничить количество калорий и жира в пище (10–15%) и прекращение употребления алкоголя. Следует начать терапию фибратами (фенофибратом) и n-3 жирными кислотами (2–4 г/сут.) в качестве дополнительной терапии. В тяжелых случаях возможно также использование лomitапида [37]. Больным СД следует начать инсулинотерапию для достижения адекватного контроля гликемии. Как правило, быстрое снижение уровня ТГ наблюдается в течение 2–5 дней. В острых случаях плазмаферез эффективно снижает уровень ТГ [384]. Недавно Европейской медицинское агентство одобрило препарата воланесорсен в качестве дополнительной терапии взрослых пациентов с генетически доказанным синдромом семейной хиломикронемии и высоким риском панкреатита.

9.1.5. Другие генетически обусловленные нарушения метаболизма липопротеинов

Иногда пациенты сталкиваются с чрезмерно низкими уровнями ХС ЛНП или ХС ЛВП. Самой частой формой генетически обусловленной гиполипидемии является гипобеталипопротеинемия, которая наследуется по доминантному типу и нередко обусловлена мутацией гена апоВ. Уровень ХС ЛНП сыворотки обычно составляет 0,5–1,5 ммоль/л (20–60 мг/дл). Более выраженный дефицит апоВ развивается при абеталипопротеинемии, в этих случаях стеаторея, а также неврологические и другие осложнения требуют специального

лечения. Практически полное отсутствие ХС ЛВП развивается при болезни Танжера (анальфалипопротеинемии), а очень низкие уровни ХС ЛВП характерны для дефицита лецитин-ХС ацилтрансферазы. Оба эти заболевания ассоциируются с определенными клиническими синдромами и требуют специального обследования. Очень высокие уровни ХС ЛВП выявляются у больных с дефицитом белков, переносящих эфиры ХС. При гетерозиготных формах наблюдаются уровни 2,0–2,3 ммоль/л (80–90 мг/дл), а для гомозиготных форм характерны показатели ≥ 5 ммоль/л (≥ 200 мг/дл). Эти изменения не ассоциированы с атеросклерозом и могут быть связаны с уменьшением риска.

Дефицит лизосомной кислой липазы или болезнь накопления эфиров ХС (у детей с болезнью Вольмана) представляет собой редкую причину (с рецессивным типом наследования) повышения уровня ХС ЛНП и низкого содержания ХС ЛВП, которые сопровождаются гепатомегалией и микровезикулярным стеатозом печени. Терапия статинами может снизить уровни ХС ЛНП и, соответственно, предупреждать ССЗ атеросклеротического генеза у таких больных, однако она не способна остановить прогрессирование поражения печени. Терапия ингибиторами PCSK9 может привести к еще большей перегрузке лизосом [385]. Заместительная терапия себелипазой альфа, возможно, будет решением терапевтической проблемы в ближайшем будущем [386].

9.2. Женщины

В небольшом количестве РКИ была показана независимая польза в отношении ССЗ у женщин на фоне терапии статинами [387, 389], поскольку женщины недостаточно представлены в исследованиях статинов.

9.2.1. Статины для первичной и вторичной профилактики

Ранее имелись разногласия по вопросам эффективности статинов для первичной профилактики у женщин. На основании опубликованных данных в 2013г Кокрановский анализ продемонстрировал, что терапия статинами в качестве первичной профилактики ведет к уменьшению общей смертности, количества сосудистых событий и частоты реваскуляризации у женщин, а пропорциональные эффекты аналогичны таковым у мужчин [213]. В исследовании СТТ проведен более полный анализ на основании данных 22 исследований статинов по сравнению с контролем, а также 5 исследований, сравнивавших высокоинтенсивную терапию с менее интенсивной [35]. В целом, среди 174149 участников исследований было 46 675 (27%) женщин, и после внесения поправки на не-гендерные различия оказалось, что степень снижения частоты основных сосудистых событий, основных ССС, коронарных реваскуляризации и инсультов на каждый ммоль/л уменьшения

уровня ХС ЛНП была одинаковой для мужчин и женщин [35].

9.2.2. Гиполипидемическая терапия другими препаратами

В настоящее время доказано кардиопротективное действие других гиполипидемических препаратов, снижающих уровень ХС ЛНП, и этот эффект одинаков для мужчин и женщин. По данным исследования IMPROVE-IT [33] относительная польза добавления эзетимиба к симвастатину была одинаковой у мужчин и женщин [33]. В исследовании ACCORD не было получено дополнительного эффекта при добавлении фенофибрата к симвастатину у больных СД 2 типа [306], однако анализ результатов исследования FIELD показал значимое уменьшение ССС как у мужчин, так и у женщин [389]. Доступны данные нескольких исследований, оценивавших эффекты ингибиторов PCSK9 при их добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами, которые свидетельствуют об одинаковой степени уменьшения числа основных ССС у мужчин и женщин [120, 286, 290].

9.2.3. Гормональная терапия

Назначаемые в настоящее время оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие низкие дозы эстрогенов и прогестинов, по-видимому, не приводят к увеличению числа ССС [390] и могут использоваться, после исходной оценки липидного профиля, у женщин с допустимым уровнем ТГ. Альтернативные методы контрацепции следует рекомендовать женщинам с ГХС (ХС ЛНП >4 ммоль/л (>160 мг/дл)) или с множественными ФР, а также пациенткам с высоким риском тромбозов [391]. Заместительная терапия эстрогенами, несмотря на благоприятное действие на липидный профиль, не приводила к снижению ССР и не может рекомендоваться с целью профилактики ССЗ у женщин [392]. Липидснижающие препараты не должны назначаться во время беременности и грудного вскармливания, поскольку не имеется достаточного количества данных об их возможных побочных эффектах. Однако возможно назначение секвестрантов желчных кислот.

Панель 6 представляет основные методы коррекции дислипидемии у женщин.

Панель 6. Коррекция дислипидемии у женщин

Терапия статинами рекомендуется с целью первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза женщинам категории высокого риска [34, 35].

Терапия статинами рекомендуется с целью вторичной профилактики женщинам, показания и целевые уровни такие же, как и для мужчин [34, 35].

Липидснижающие препараты не следует назначать при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. Однако пациентам с тяжелой СГХС возможно назначение секвестрантов желчных кислот (не адсорбируемых) и/или афереза ЛНП.

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

9.3. Пожилые пациенты

Количество пожилых людей (определяемых здесь как лица >65 лет) в обществе увеличивается и, соответственно, >80% людей, которые умирают от ССЗ, старше 65 лет. Количество пациентов, перенесших ИМ, >85 лет возросло в несколько раз [393].

Метаанализ обсервационных исследований показал, что более высокий уровень ОХС ассоциирован с повышенной смертностью от ИБС во всех возрастных группах [62, 394]. Однако, поскольку абсолютный риск ИБС выше у пожилых людей, ассоциированное абсолютное увеличение риска на каждое конкретное повышение уровня ОХС больше в старшей возрастной группе [217].

9.3.1. Статины для первичной и вторичной профилактики

Применение статинов уменьшается по мере увеличения возраста пациентов, что отражает изменения как в назначении препаратов, так и приверженности [395, 396]. Эта тенденция еще более выражена среди пожилых пациентов, не имеющих признаков стенозирующего поражения сосудов [396]. Одним из возможных объяснений может быть отсутствие уверенности относительно эффективности статинов у пожилых пациентов, поскольку число лиц >75 лет, участвовавших в клинических исследованиях, невелико [233, 397, 398]. Исследование СТТ недавно предоставило всеобъемлющую информацию относительно данных РКИ об эффективности терапии статинами в различных возрастных группах [217]. Из 186854 участников 28 исследований 14483 (8%) были старше 75 лет на момент рандомизации. В целом, терапия статинами привела к относительному уменьшению числа основных ССС на 21% (относительный риск 0,79, 95% ДИ 0,77-0,81) на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП, при этом имеются прямые доказательства пользы такой терапии у лиц >75 лет. Относительное уменьшение риска было одинаковым у пациентов с диагностированными сосудистыми заболеваниями вне зависимости от возраста, но было несколько меньше среди лиц пожилого возраста без сосудистых заболеваний в анамнезе. Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия статинами способствует существенному уменьшению количества основных ССС вне зависимости от возраста. Однако в отношении лиц старше >75 лет, не имеющих окклюзирующих заболеваний сосудов доказательная база менее убедительна; в связи с этим в настоящее время в Австралии проводится исследование STAREE (STAtin therapy for Reducing Events in the Elderly).

9.3.2. Нежелательные явления, лекарственные взаимодействия и приверженность

Безопасность и побочные эффекты статинов у пожилых пациентов представляют собой отдельную тему для обсуждения, поскольку у таких больных

нередко имеются сопутствующие заболевания, они принимают большое количество лекарственных препаратов, и для них характерно изменение фармакокинетики и фармакодинамики. Взаимодействие статинов с другими препаратами важно, прежде всего, из-за потенциальной возможности увеличения частоты мышечных статин-ассоциированных нежелательных явлений, таких как миалгия без повышения КФК, миопатия с повышением КФК и редко возникающего, но серьезного рабдомиолиза. Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз в случае выраженного нарушения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий, а затем титровать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП.

Рекомендации по лечению пожилых пациентов с дислипидемиями приведены ниже.

Рекомендации по лечению пожилых пациентов с дислипидемиями (старше 65 лет)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Терапия статинами рекомендуется пожилым пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза в том же формате, что и более молодым пациентам [217].	I	A
Терапия статинами в качестве первичной профилактики в соответствии с уровнем риска рекомендована пожилым людям в возрасте ≤75 лет [217].	I	A
Возможно начало терапии статинами в качестве первичной профилактики пожилым лицам >75 лет при наличии у них высокого или очень высокого риска [217].	IIb	B
Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз в случае наличия значимого поражения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий, а затем постепенно увеличивать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

9.4. Сахарный диабет и метаболический синдром

Количество больных СД увеличится с ~415 млн в настоящее время до 550 млн в 2030г, однако ситуация может быть даже хуже [399]. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в терапевтических стратегиях, которые привели к уменьшению факторов ССР, ССЗ остаются основной причиной заболеваемости и смертности у лиц с СД 2 типа. Вызывает оптимизм тот факт, что частота фатальных ССЗ существенно снизилась как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа за период с 1998 по 2014г [400]. Сам по себе СД является независимым ФР ССЗ и ассоциируется с увеличением ССР, в большей степени у женщин. Разница в уровне ССР между лицами с СД и без СД существенно уменьшилась за последние несколько

десятилетий [401], и выявляется четкая ассоциация между СД и ССЗ [402, 203]. Последние данные свидетельствуют о том, что сам по себе СД увеличивает риск ССЗ примерно вдвое, однако риск зависит от популяции и текущей агрессивной превентивной терапии [401, 404]. Важно, что у лиц с СД и ИБС риск возникновения ССЗ в будущем существенно возрастает. При СД 2 типа риск ССЗ атеросклеротического генеза определяется наличием поражения органов-мишеней — включая нефропатию (микроальбуминурию), нейропатию и ретинопатию — при этом риск возрастает в зависимости от количества имеющихся осложнений [405]. АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени часто сопутствуют СД и еще больше увеличивают риск, который достигает максимума у лиц с СД 2 типа и несколькими факторами кардиометаболического риска [406–408]. Важно, что при СД ассоциируется с самым высоким риском смерти после ОКС, несмотря на современные методы лечения, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных СД и ИБС, которые требуют активного лечения [409].

В настоящее время обсуждается, каким образом можно оценить дополнительный риск (помимо традиционных ФР). С практической точки зрения, при выявлении хотя бы одного компонента следует проводить тщательное обследование для выявления других [410].

9.4.1. Особенности дислипидемии при инсулинорезистентности и СД 2 типа

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений липидов и липопротеинов плазмы, которые метаболически взаимодействуют между собой. Увеличение содержания крупных частиц ЛОНП при СД 2 типа инициирует последовательность событий, приводящих к образованию атерогенных ремнантных частиц, мелких плотных ЛНП и мелких плотных частиц ЛВП, богатых ТГ [411]. Эти изменения не изолированы, а тесно взаимосвязаны. Как ЛНП, так и ЛВП имеют различные изменения в своем составе, которые отражаются на их функции. Важно, что уровень апоС-III повышен у больных СД [412]. Высокая концентрация апоС-III препятствует клиренсу липопротеинов, богатых ТГ, и ремнантов, что ведет к увеличению времени циркуляции этих частиц [413, 414]. По-видимому, нарушение катаболизма липопротеинов, богатых ТГ, является более важным фактором, обуславливающим повышение уровня ТГ, чем увеличение скорости их образования. Все вместе, ремнанты липопротеинов, богатых ТГ, мелкие плотные ЛНП и мелкие плотные ЛВП, формируют атерогенный липидный профиль, который также характеризуется повышением апоВ-содержащих частиц. Важно, что липопротеины, богатые ТГ, включая хиломикроны, ЛОНП и другие ремнанты,

несут единственную молекулу апоВ, как частицы ЛНП. Поэтому “злокачественная” природа диабетической дислипидемии не всегда выявляется с помощью определения уровня липидов в обычной клинической практике, поскольку уровень ХС ЛНП может оставаться в пределах нормальных значений. Она лучше выявляется с помощью определения не-ХС ЛВП [415]. Повышение уровня ТГ и снижение ХС ЛВП натощак и после еды наблюдаются почти у половины всех пациентов с СД [416, 417] и часто обнаруживаются и лиц с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе [413].

Панель 7 суммирует изменения липидного спектра, характерные для МС и СД.

Панель 7. Изменения липидного спектра, характерные для МС и СД 2 типа

Дислипидемия представляет собой кластер нарушений липидов и липопротеинов, включая повышение уровней ТГ, апоВ и мелких плотных ЛНП, снижение уровней ХС ЛВП и апоА-1, как натощак, так и после еды.
Уровни не-ХС ЛВП и апоВ являются достоверными маркерами липопротеинов, богатых ТГ, и ремнантов, и представляют собой вторичную цель терапии. Желательно достигать уровня не-ХС ЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и апоВ <80 мг/дл у пациентов высокого риска, а у лиц очень высокого риска — не-ХС ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл) и апоВ <65 мг/дл. Для пациентов очень высокого риска с рецидивирующими ССС атеросклеротического генеза целевой уровень не-ХС ЛВП может составлять <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), а апоВ — <55 мг/дл.
Атерогенная дислипидемия — один из ведущих факторов ССР у пациентов с СД 2 типа, а также у лиц с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к глюкозе.

Сокращения: апо — аполипопротеин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

9.4.2. Липидснижающая терапия

9.4.2.1. ХС ЛНП

ХС ЛНП является первичной целью липидснижающей терапии у больных СД. Результаты клинических исследований, проведенных у больных СД 2 типа, а также данные анализа подгрупп пациентов с СД из крупных исследований статинов показали существенную пользу назначения статинов в отношении предупреждения ССС у лиц с СД 2 типа [418]. По данным метаанализа, в течение 5 лет терапия статинами приводит к уменьшению частоты основных ССС на 23% на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП и других параметров [418]. Согласно метаанализу СТТ, у пациентов с СД 2 типа отмечается такое же уменьшение относительного риска, как и у больных без СД; однако поскольку эти пациенты имеют более высокий абсолютный риск, абсолютная польза у них будет выше, что отражается меньшим числом пролеченных пациентов на одного излеченного. Таким образом,

терапия статинами является основным методом лечения, направленного на снижение уровня ХС ЛНП и уменьшения бремени ССЗ [419].

Эзетимиб способствует снижению ХС ЛНП на ~24% и при добавлении к статинам уменьшает риск основных ССС [33]. Относительное уменьшение риска основных ССС пропорционально степени абсолютного снижения уровня ХС ЛНП и аналогично динамике, наблюдаемой при применении статинов. Пациенты с СД, принимавшие участие в исследовании IMPROVE-IT, имели, как и ожидалось, более высокую частоту основных ССС, чем больные без СД (46 vs 31% в течение 7 лет, согласно анализу Каплана-Мейера). Эзетимиб оказался особенно эффективен у пациентов с СД, его назначение привело к относительному уменьшению риска на 15% (95% ДИ 6–22%) и абсолютному уменьшению риска на 5,5% [299].

Моноклональные антитела — ингибиторы PCSK9 эволокумаб и алирокумаб снижают уровень ХС ЛНП на ~60% при добавлении к статинам, что способствует снижению риска основных ССС [119]. По данным исследования FOURIER относительное уменьшение риска основных ССС было одинаковым у больных СД и пациентов без СД, а абсолютное уменьшение риска было несколько больше у пациентов с СД (абсолютное снижение значимых ССС на 2,7% в течение 3 лет) [297]. Следует отметить, что на фоне терапии эволокумабом был достигнут уровень ХС ЛНП 0,8 ммоль/л. Аналогичные данные были недавно получены в отношении пациентов с СД, перенесших ОКС и принимавших участие в исследовании ODYSSEY [420].

Согласно результатам современных исследований, возможно увеличение частоты СД у пациентов, получающих терапию статинами [247]. Такие наблюдения были сделаны в исследованиях с менделевской рандомизацией и в клинических исследованиях, хотя вероятность такого эффекта, по-видимому, максимальна у пациентов, которые уже имеют высокий риск развития СД (например, у больных с предиабетом). Эти данные не должны повлиять на принятие решений относительно терапии наших больных, поскольку общая польза в отношении уменьшения риска ССС остается намного более существенной, чем увеличение риска СД. По данным РКИ ни эзетимиб, ни ингибиторы PCSK9 не увеличивают риск СД [297].

9.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП

Мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, являются основным методом коррекции атерогенной дислипидемии, поскольку обладают многогранным действием. В большинстве случаев наиболее эффективной мерой является снижение массы тела, поскольку оно ассоциируется с очень

выраженным влиянием на уровни ТГ и ЛВП, а также с небольшим снижением уровней ОХС и ХС ЛНП. Умеренные и интенсивные аэробные физические нагрузки также ассоциируются с улучшением липидного профиля плазмы за счет снижения уровней ТГ и повышения концентрации ХС ЛВП. Что касается состава диеты, то помимо необходимости избегать употребления транс-жиров, существующая доказательная база свидетельствует в пользу уменьшения содержания насыщенных жиров в рационе и их замены ненасыщенными жирами, а также замены большей части рафинированных углеводов и простых углеводов продуктами, богатыми пищевыми волокнами, такими как фрукты, овощи и цельнозерновые продукты [179].

Необходимость коррекции высокого уровня ТГ и низкой концентрации ХС ЛВП (которые часто наблюдаются при СД) с точки зрения клинической пользы является предметом дискуссии, поскольку эффекты применения фенофибратов в отношении основных нежелательных ССС были отрицательными в исследованиях FIELD и ACCORD, которые проводились у больных СД 2 типа [306, 307]. По данным ретроспективного анализа результатов исследования FIELD фенофибрат способствовал уменьшению числа ССС на 27% у больных с повышенным уровнем ТГ (~2,3 ммоль/л (200 мг/дл)) и повышал уровень ХС ЛВП (количество пролеченных на одного излеченного = 23 [416]. Результаты исследования ACCORD подтвердили следующее: польза от добавления фенофибратов к симвастатину была выявлена у пациентов, имевших одновременно уровень ТГ в верхней трети (~2,3 ммоль/л (200 мг/дл)) и ХС ЛВП — в нижней трети ($\leq 0,4$ ммоль/л (≤ 34 мг/дл)), что соответствует 17% участников [306].

Недавно результаты наблюдения за пациентами, принимавшими участие в исследовании ACCORD, продемонстрировали благоприятный эффект фенофибратов у лиц с исходными гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП [421]. Аналогичные данные были получены в метаанализе исследований фибратов, назначаемых с целью предупреждения ССЗ 11590 пациентов с СД 2 типа; показано, что терапия фибратами способствует существенному уменьшению риска нефатального ИМ на 21%, однако не оказывает влияния на риск общей и коронарной смертности [422]. В исследованиях фибратов с оценкой прогноза уменьшение риска, по-видимому, было пропорционально степени снижения уровня не-ХС ЛВП [50].

В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СД с атерогенной дислипидемией терапия, направленная на снижение уровня ТГ, обладает дополнительным благоприятным действием, будучи добавленной к статинам [354]. В настоящее время продолжается исследование

PROMINENT, в котором проводится изучение эффективности пемафибратов, нового селективного модулятора PPAR- α , в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза у ~10 тыс. пациентов с СД и атерогенной дислипидемией, получающих терапию статинами [317, 423].

В настоящее время имеется небольшое количество данных, свидетельствующих о влиянии на ССЗ добавления омега-3 жирных кислот к статинам у пациентов с высоким уровнем ТГ плазмы, получающих лечение статинами. В исследовании REDUCE-IT оценивали эффекты икозапент этила в дозе 2 г 2 раза/сут. у 8179 пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией, принимающих статины. Через 4,9 лет наблюдения отмечено существенное снижение на 25% ($p < 0,001$) частоты комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия), что соответствовало абсолютному снижению риска на 4,8%, однако выявлено повышение на 1% абсолютного риска госпитализаций по поводу фибрилляции или трепетания предсердий [194]. В настоящее время в исследовании STRENGTH проводится оценка эффективности омега-3 жирных кислот при их добавлении к терапии статинами у пациентов с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП, относящихся к категории высокого ССР. Исследование ASCEND представляло собой РКИ с факториальным дизайном 2×2 , в котором оценивали добавление аспирина и омега-3 жирных кислот с целью первичной профилактики ССС пациентам с СД, при этом наличие гипертриглицеридемии не было обязательным условием. У 15480 пациентов, которые были рандомизированы для получения омега-3 жирных кислот или плацебо, не было выявлено значимого эффекта через 7,4 лет наблюдения (ОР 0,97, 95% ДИ 0,87-1,08) в отношении возникновения серьезных ССС (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или сосудистая смерть) [329, 424-426].

9.4.3. СД 1 типа

СД 1 типа ассоциирован с высоким ССР, особенно у пациентов с микроальбуминурией и поражением почек [427]. Убедительная доказательная база свидетельствует о том, что гипергликемия способствует прогрессированию атеросклероза. Все больше наблюдений выявляют частое сочетание СД 1 типа с МС, что ведет к так называемому “двойному диабету”, увеличивая риск ССЗ [428].

Липидный профиль у пациентов с СД 1 типа с хорошим гликемическим контролем “супернормален”, он характеризуется почти нормальными показателями уровней ТГ и ХС ЛНП, при этом концентрация ХС ЛВП обычно соответствует верхней границе нормы

или несколько повышена. Это объясняется подкожным введением инсулина, который повышает активность липопротеинлипазы жировой ткани и скелетных мышц и, соответственно, усиливает метаболизм частиц ЛНП [429]. Однако в составе частиц ЛНП и ЛВП присутствуют атерогенные изменения.

Убедительные данные свидетельствуют об эффективности статинов в отношении предупреждения ССС и уменьшения кардиоваскулярной смертности у пациентов с СД вне зависимости от пола [430, 431]. Метаанализ, включающий данные 18686 пациентов с СД, показал, что снижение ХС ЛНП на фоне терапии статинами привело к уменьшению общей смертности на 9%, а частоты основных ССС — на 21% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения ХС ЛНП [418]. Эти данные одинаковы для пациентов с СД 2 типа и СД 1 типа. У больных СД, перенесших ОКС, интенсивная терапия статинами приводила к уменьшению общей и сердечно-сосудистой смертности, а также способствовала замедлению прогрессирования атеросклеротической бляшки [432].

9.4.4. Коррекция дислипидемии у беременных женщин

Как в отношении пациентов с СД 1 типа, так и молодых пациентов с СД 2 типа имеется недостаточное количество данных о том, в каком возрасте следует начинать терапию статинами. С точки зрения подхода, лечение статинами не следует проводить во время беременности [433], а также их следует избегать у пациенток с СД 1 типа и СД 2 типа, планирующих беременность. Если у пациента с СД в возрасте ≤30 лет нет признаков поражения сосудов и, особенно, микроальбуминурии, целесообразно отложить начало терапии статинами до 30 лет. До этого возраста назначение статинов должно быть индивидуальным с учетом наличия микроальбуминурии, поражения органов-мишеней и уровня ХС ЛНП.

Рекомендации по коррекции дислипидемии при СД приведены в таблице ниже.

Рекомендации по коррекции дислипидемии при СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с СД 2 типа, относящимся к категории очень высокого риска ^c , рекомендуется снижать уровень ХС ЛНП на ≥50% от исходного и поддерживать целевой уровень <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [34, 418, 432].	I	A
Пациентам с СД 2 типа, относящимся к категории высокого риска ^c , рекомендуется снижать уровень ХС ЛНП на ≥50% от исходного и поддерживать целевой уровень <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) [418].	I	A
Пациентам с СД 1 типа, относящимся к категориям высокого или очень высокого риска ^c , рекомендована терапия статинами [427].	I	A
До назначения комбинированной терапии рекомендуется интенсифицировать терапию статинами.	IIa	C

Если не удастся достичь целевых показателей, следует назначить комбинацию статина с эзетимибом [33, 299].	IIa	B
Терапия статинами не рекомендуется женщинам репродуктивного возраста с СД, планирующим беременность или не использующим адекватные методы контрацепции.	III	C
Терапия статинами может быть назначена пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа в возрасте ≤30 лет с признаками поражения органов-мишеней и/или уровнем ХС ЛНП >2,5 ммоль/л, если не планируется беременность.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. табл. 6.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

9.5. Пациенты с острым коронарным синдромом и больные, которым выполняется чрескожное вмешательство на коронарных артериях

Пациенты с ОКС имеют повышенный риск развития повторных ССС. Таким больным следует проводить коррекцию липидного профиля в контексте стратегии снижения общего риска, включая мероприятия по модификации образа жизни, коррекцию ФР и применение кардиопротективных лекарственных препаратов. Желательно, чтобы пациенты были включены в программы кардиореабилитации с целью оптимизации контроля уровня липидов [434] и улучшения прогноза после ОКС [435]. Несмотря на очевидную пользу снижения уровня ХС ЛНП у пациентов с ОКС [436], достижение целевых показателей остается неоптимальным в этой группе пациентов очень высокого риска [437].

9.5.1. Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС

Уровень ХС ЛНП обычно снижается в течение первых дней после ОКС, соответственно, оценить липидный профиль необходимо как можно скорее после госпитализации пациента. При этом забор образцов крови необязательно производить натощак, поскольку этот фактор лишь незначительно влияет на уровень ХС ЛНП [100]. Гиполипидемическую терапию следует начинать как можно раньше, чтобы повысить приверженность пациента к лечению после выписки. Уровень липидов следует повторно оценить через 4–6 нед. после ОКС, чтобы определить, удалось ли достичь целевых показателей, а также проверить безопасность проводимого лечения; в соответствии с полученными результатами может быть изменен режим приема препаратов.

9.5.1.1. Статины

Результаты РКИ и метаанализов свидетельствуют о том, что раннее рутинное назначение высокоинтенсивной терапии статинами ассоциируется с быстрым и устойчивым клиническим эффектом [438–442]. Мы рекомендуем начинать высокоинтенсивную терапию

статины всем пациентам с ОКС, ранее не получавшим статины и не имеющим противопоказаний, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП; целью лечения является снижение уровня ХС ЛНП на 50% по сравнению с исходным и достижение уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). У больных, перенесших повторное событие в течение 2 лет на фоне приема максимально переносимой дозы статинов, целевой показатель ХС ЛНП может быть <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл). Пациентам, получающим низко- или умеренно интенсивную терапию статинами, следует увеличить интенсивность терапии. Использовать низкоинтенсивную терапию следует у пациентов с повышенным риском нежелательных явлений, например, у пожилых больных, у пациентов с выявленным нарушением функции почек или печени, а также в случае потенциального риска межлекарственных взаимодействий с другими необходимыми препаратами.

Что касается времени начала терапии статинами, недавно в плацебо-контролируемом РКИ SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization) изучали влияние периоперационного назначения аторвастатина (2 дозы по 80 мг, до планового чрескожного вмешательства (ЧКВ) и через 24 ч после процедуры) на основные ССС в течение 30 дней у 4191 пациентов с ОКС [443]. Все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. через 24 ч после второй нагрузочной дозы. Авторы не обнаружили существенной пользы такого лечения в общей популяции больных. При проведении предварительно заданного анализа было выявлено существенное (на 28%) снижение риска основных нежелательных ССС у пациентов, которым было выполнено ЧКВ (65% всех больных). Положительный эффект оказался еще более выраженным (снижение относительного риска на 46%) при проведении ретроспективного анализа, включавшего 865 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым была выполнена реваскуляризация с помощью первичного ЧКВ [443]. Основываясь на современной доказательной базе, мы рекомендуем начинать высокоинтенсивную терапию статинами в течение 1-4 дней госпитализации по поводу ОКС [438-442]. Более того, предварительное назначение (или назначение нагрузочных доз у больных, получающих статины) высокоинтенсивных статинов следует осуществлять при ОКС и планируемом инвазивном лечении [443].

9.5.1.2. Эзетимиб

В исследовании IMPROVE-IT добавление эзетимиба к симвастатину обеспечивало дополнительный положительный эффект (снижение относительного риска комбинированной конечной точки на 6,4%) у пациентов, перенесших ОКС [33]. Клиническая польза добавления эзетимиба отмечалась во всех подгруппах пациентов [299, 444], что проявлялось также уменьшением общего числа ССС [445], инсультов [446] и повторных

госпитализаций [447]. Положительный эффект добавления эзетимиба был особенно выражен у пациентов с наиболее высоким риском атеротромбоза (по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)) [448]. В другом рандомизированном открытом исследовании с участием 1734 пациентов с ОКС добавление эзетимиба к терапии статинами умеренной интенсивности (питава-статин 2 мг) не привело к улучшению прогноза в целом, однако способствовало снижению частоты комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия и реваскуляризация) в течение 3,9 лет наблюдения у пациентов с повышенной кишечной абсорбцией ХС (диагностированной на основании повышенного уровня ситостерола) [449]; однако эти данные требуют дополнительного подтверждения.

9.5.1.3. Ингибиторы PCSK9

В исследовании FOURIER, в котором участвовали 27564 пациентов с ССЗ атеросклеротической природы, добавление эволокумаба к терапии статинами (69% — терапия высокой интенсивности) привело к снижению относительного риска комбинированной первичной конечной точки на 15% в течение 2,2 лет наблюдения. Такие же результаты были получены в подгруппе больных, перенесших ИМ (81% всех пациентов) [119, 450]. Субанализ данных исследования FOURIER показал, что у пациентов с минимальным уровнем ХС ЛНП на фоне терапии ингибитором PCSK9 выявлен самый низкий риск развития значимых ССС в будущем [451]. В исследовании ODYSSEY Outcomes, включавшем данные 18924 пациентов с недавно перенесенным ОКС (1-12 мес. до включения, в среднем 2,6 мес.), добавление алирокумаба к терапии статинами (89% — терапия высокой интенсивности) также привело к снижению относительного риска комбинированной первичной конечной точки на 15% и относительному снижению частоты общей смертности на 15% в течение 2,8 лет наблюдения [120]. Ни в одном из этих крупных исследований не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений и не возникло опасений в отношении безопасности. Оптимальное время для начала терапии ингибиторами PCSK9 после ОКС и их влияние на клинические исходы еще предстоит установить. Что касается времени начала терапии, ретроспективный анализ данных исследований FOURIER показал, что чем раньше после события начато лечение, тем лучше. Инициация терапии ингибиторами PCSK9 во время острой фазы ОКС в настоящее время изучается в исследовании EVOPACS (EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome) [452]. Основываясь на имеющихся доказательствах, мы рекомендуем начинать терапию ингибиторами PCSK9 у пациентов с ОКС, у которых не достигнуты целевые значения ХС ЛНП (как показано в табл. 7), через 4-6 нед. лечения максимально переносимыми дозами ста-

тинов и эзетимиба. Пациентам, госпитализированным по поводу ОКС, у которых уровни ХС ЛНП не соответствуют целевым показателям и которые принимали статины и эзетимиб в максимально переносимых дозах до развития события, следует добавить ингибитор PCSK9 сразу после события (по возможности, в ходе госпитализации по поводу ОКС).

9.5.1.4. n-3 ПНЖК

Пероральный прием высокоочищенных n-3 ПНЖК привело к снижению смертности у больных, перенесших ИМ, в одном исследовании (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione (GISSI-P)), однако не оказал влияния на клинические исходы в последующих исследованиях, в которых использовалась современная терапия, направленная на вторичную профилактику. Недавно опубликованный метаанализ доступных РКИ продемонстрировал отсутствие влияния на смертность, ИМ или основные ССС на фоне приема n-3 ПНЖК, в т.ч., в подгруппе больных ИБС [453]. Соответственно, терапия n-3 ПНЖК не рекомендована в рутинной практике.

9.5.1.5. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС

В 2007г крупное проспективное исследование, в котором изучали торцетрапиб — ингибитор белка, переносящего эфиры ХС, не выявило никаких благоприятных эффектов более чем у 15 тыс. пациентов высокого риска и продемонстрировало потенциальный риск этой терапии [336]. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС, далцетрапиб (у >30 тыс. пациентов с недавно перенесенным ОКС [65]) и эвасетрапиб (у >12 тыс. пациентов высокого риска [63]) были изучены в 2012 и 2017гг, соответственно. Ни одно из этих клинических исследований не выявило клинической пользы применения ингибиторов белка, переносящего эфиры ХС [65]. Несколько позже в исследовании REVEAL изучали эффективность анацетрапиба у >30 тыс. пациентов с сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и выявили меньшую частоту значимых кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо через 4 года, при этом не было никаких опасений в отношении безопасности [64]. Однако этот препарат не подавался для одобрения для выведения на рынок.

9.5.2. Липидснижающая терапия у пациентов, которым выполняется ЧКВ

По данным метаанализа 13 РКИ с участием 3341 пациентов, которым планировалось выполнение ЧКВ, начало терапии статинами в высоких дозах до вмешательства (больные, ранее не получавшие статины, 11 исследований) или применение высокой нагрузочной дозы способствовало уменьшению риска значимых ССС (смерть, ИМ или реваскуляризация таргетного сосуда) на 44%, это касалось как ИМ на фоне вмешательства, так и значимых ССС в течение 30 дней [454].

Во всех исследованиях, за исключением одного, ЧКВ выполняли по поводу стабильной стенокардии или планово по поводу ОКС без подъема сегмента ST. В одном из исследований, включенных в метаанализ, было выявлено улучшение коронарного кровотока при ЧКВ, выполненном по поводу ИМ с подъемом сегмента ST [455]. В рутинной практике при проведении плановой ЧКВ или при лечении ОКС без подъема сегмента ST целесообразно следовать стратегии назначения высоких доз статинов до проведения вмешательства или применения нагрузочной дозы (когда пациент уже получает лечение статинами) [454, 456, 457].

Кроме того, было показано, что назначение статинов до вмешательства способствует уменьшению риска контраст-индуцированного острого повреждения почек после коронарной ангиографии или ЧКВ [458].

Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с ОКС и больных, которым выполняется ЧКВ, суммированы ниже.

Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска с ОКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Всем пациентам с ОКС, не имеющим противопоказаний или убедительных анамнестических данных о непереносимости, рекомендуется начинать или продолжать терапию статинами в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходных показателей ХС ЛНП [438, 440, 442].	I	A
Уровни липидов следует повторно оценить через 4-6 нед. после ОКС и установить, достигнуто ли снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня и целевой показатель <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). В это же время необходимо оценить критерии безопасности и при необходимости изменить дозу статина в соответствии с полученными результатами.	IIa	C
Если через 4-6 нед. не удалось достичь целевых показателей ХС ЛНП на фоне применения максимально переносимых доз статинов, рекомендуется назначать комбинацию с эзетимибом [33].	I	B
Если через 4-6 нед. не удалось достичь целевых показателей ХС ЛНП на фоне применения максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9 [119, 120].	I	B
Пациентам с подтвержденной непереносимостью статинов или противопоказаниями к их назначению следует назначить эзетимиб.	IIa	C
Пациентам с ОКС, имеющим нецелевой уровень ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, следует добавить ингибитор PCSK9 сразу после события (в течение госпитализации по поводу ОКС, если возможно).	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов очень высокого, которым выполняется ЧКВ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам, которым выполняется ЧКВ по поводу ОКС или плановое ЧКВ, следует назначать в рутинной практике статины в высокой дозе (или нагрузочные дозы статинов, если пациент уже получает эту терапию) до проведения вмешательства [443, 454, 456].	Ia	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

9.6. Инсульт

Инсульт имеет различную этиологию, включая кардиогенные тромбоэмболии (нередко ассоциированные с фибрилляцией предсердий, но также имеющие и не установленный источник — эмболический инсульт неясной этиологии), атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, патологию мелких сосудов и внутримозговые кровоизлияния (в т.ч., церебральные и субарахноидальные). Дислипидемия может иметь различное значение для патогенеза в зависимости от конкретного варианта инсульта. Хорошо известна взаимосвязь между дислипидемией и атеротромботическими событиями, включая ишемический инсульт и ТИА; ассоциация дислипидемии с другими формами инсультов не установлена. Несмотря на это, коррекция других этиологических факторов, например, гипертензии, имеет крайне важное значение.

После перенесенного ишемического инсульта или ТИА пациенты подвержены не только повышенному риску повторных цереброваскулярных событий, но также и других сердечно-сосудистых катастроф, включая ИМ. Вторичная профилактика с помощью статинов способствует снижению риска повторного инсульта (на 12% на каждый ммоль/л уменьшения уровня ХС ЛНП), ИМ и сосудистой смерти [459, 460]. Терапия статинами до развития ТИА ассоциировалась со снижением риска раннего повторного инсульта у пациентов со стенозом сонных артерий согласно обобщенным данным, что говорит о необходимости как можно более раннего начала терапии статинами после инсульта [460–462]. Терапия статинами, возможно, несколько повышает риск геморрагического инсульта, однако доказательная база, касающаяся этого факта, неубедительна [34, 36, 251, 252].

Рекомендации по липидснижающей терапии для предупреждения ССС, обусловленных атеросклерозом, у пациентов, перенесших ишемический инсульт

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациенты, перенесшие ишемический инсульт или ТИА, относятся к категории очень высокого риска ССЗ атеросклеротического генеза, особенно в отношении повторного ишемического инсульта, поэтому им рекомендуется назначать интенсивную терапию, направленную на снижение ХС ЛНП [459, 460].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца

9.7.1. Предупреждение СН у пациентов с ИБС

Снижение ХС с помощью статинов способствует уменьшению частоты развития СН у больных ИБС (стабильной ИБС или в случае перенесенного ОКС), не имеющих СН в анамнезе; это было продемонстрировано неоднократно в РКИ, в которых сравнивали режимы терапии, содержащие и не содержащие статины [463, 464], а также режимы терапии статинами различной интенсивности [465–468]. Крупномасштабный метаанализ РКИ, изучавших первичную и вторичную профилактику с помощью статинов, продемонстрировал умеренное (10%) снижение частоты первой госпитализации по поводу нефатальной СН на фоне терапии статинами, при этом не было выявлено влияния на смертность от СН за период наблюдения, лимитированный длительностью клинического исследования [469]. Нет данных, свидетельствующих о том, что статины способны предупреждать развитие СН неишемической природы.

9.7.2. Хроническая СН

Результаты двух крупных РКИ [466, 470] (в которых преимущественно участвовали пациенты с систолической СН), а также метаанализ 24 РКИ продемонстрировали отсутствие положительного влияния статинов на сердечно-сосудистую смертность или частоту инсультов [471]; объединенный анализ данных исследований CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) и GISSI-P [472] выявил уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН [218, 471], и некоторое уменьшение частоты ИМ. Основываясь на современных данных, назначение статинов пациентам с СН в отсутствие других показаний (например, ИБС) не рекомендуется. Поскольку нет свидетельств увеличения риска для пациентов, получающих статины, после возникновения у них СН, нет необходимости отменять эту терапию.

Отсутствуют данные, касающиеся эффективности ингибиторов PCSK9 у пациентов с хронической СН. По данным исследований FOURIER [119] и ODYSSEY Outcomes [120], применение ингибиторов PCSK9 у пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза или перенесших ОКС не приводило к уменьшению риска госпитализаций по поводу СН. В исследовании BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), в котором участвовали 2174 пациента с ухудшением СН, мультивариантный анализ выявил положительную линейную взаимосвязь между уровнем PCSK9

и риском смертности, а также композитной точкой, включавшей смертности и незапланированные госпитализации по поводу СН [473]. Выявлена также обратная зависимость между рецепторами к ЛНП и смертностью, что указывает на возможную взаимосвязь между PCSK9-ЛНП и прогнозом и пациентов с СН, что требует дальнейшего изучения [473, 474].

Терапия n-3 ПНЖК в дозе 1 г однократно в течение суток, возможно, оказывает некоторое положительное влияние у пациентов с хронической СН, что проявилось значимым (9%) снижением относительного риска смертности в РКИ GISSI-HF [475].

9.7.3. Клапанные пороки сердца

Аортальный стеноз способствует увеличению риска ССР и смертности, и этот порок нередко сочетается с ССЗ атеросклеротического генеза. Длительное существование повышенных уровней ХС ЛНП [476] и Лп(а) [477] ассоциировано с развитием стеноза аортального клапана и кальциноза аортального клапана по данным генетических исследований с менделевской рандомизацией. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о возможном положительном действии интенсивной липидснижающей терапии в отношении замедления прогрессирования стеноза нативного аортального клапана [478]. Однако эти данные не были подтверждены ни РКИ [266, 479–481], ни метаанализами наблюдательных РКИ [482, 483]. Три небольших исследования [479–481] и одно крупное РКИ (SEAS, в которое были включены 1873 пациента, получавшие терапию симвастатином 40 мг в сочетании с эзетимбом 10 мг) [266] не смогли продемонстрировать замедление прогрессирования тяжести аортального стеноза у пациентов с незначительным/умеренным стенозом нативного аортального клапана. По данным ретроспективного анализа результатов исследования SEAS эффективность липидснижающей терапии в отношении замедления прогрессирования тяжести аортального стеноза была выше при исходно более высоких уровнях ХС ЛНП и более низкой скорости кровотока на клапане (т.е. при исходно менее тяжелом стенозе) [484]. Ретроспективный анализ трех РКИ, в которых участвовали пациенты, не имевшие аортального стеноза на момент включения в исследование (Treating to New Targets (TNT), Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) и Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)), также не обнаружил влияния высоких доз статинов по сравнению с обычными дозами на частоту развития стеноза аортального клапана [485]. У пациентов, которым была выполнена транскатетерная замена аортального клапана, терапия статинами ассоциировалась с улучшением прогноза по данным небольшого наблюдательного исследования [486].

Склерозирование аортального клапана (кальцификация створок без формирования значимого градиента давления на клапане) ассоциируется с повышенным риском ИБС, даже в отсутствие других ФР. Могут ли статины способствовать замедлению прогрессирования как аортального стеноза, так и ИБС у таких пациентов еще предстоит установить [487].

Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с СН и клапанными пороками сердца представлены ниже.

Рекомендации по коррекции дислипидемий при хронической СН и клапанных пороках сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов с СН в отсутствие других показаний к такому лечению [466, 470].	III	A
Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов со стенозом аортального клапана без ИБС с целью замедления прогрессирования аортального стеноза в отсутствие других показаний к такому лечению [266, 479–481].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность.

9.8. Хроническая болезнь почек

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек длительностью >3 мес., влияющее на состояние здоровья. ХБП классифицируется в зависимости от причины, уровня СКФ и выраженности альбуминурии [488]. У взрослых снижение СКФ ассоциируется с увеличением ССР, вне зависимости от наличия других факторов ССР [489–492]. Отмечается повышение риска как атеросклеротического поражения сосудов, так и структурного поражения сердца [492]. Пациенты с ХБП и диагностированными ССЗ характеризуются существенно более высокой смертностью, чем больные ССЗ с нормальной функцией почек [493]. Таким образом, пациенты с ХБП относятся к категориям высокого (ХБП 3-й стадии) или очень высокого ССР (ХБП 4–5-й стадий или диализ), и для таких пациентов нет необходимости использовать шкалы стратификации риска.

9.8.1. Профиль липопротеинов при ХБП

На начальных стадиях ХБП повышены уровни ТГ, а ХС ЛНП снижены. Подклассы ЛНП смещены в сторону мелких плотных частиц ЛНП. Согласно данным научных исследований, почки принимают участие в катаболизме Лп(а), и уровень Лп(а) повышается на фоне заболеваний почек. Эти приобретенные нарушения подвергаются обратному развитию после трансплантации почки или на фоне ремиссии заболевания.

9.8.2. Снижение риска на фоне терапии статинами у пациентов с ХБП

В исследовании 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), в котором принимали участие 1200 пациентов с СД, получающих гемодиализ, аторвастатин не оказал существенного влияния на риск ССЗ [220]. Аналогичные результаты были получены в исследовании AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), в котором участвовали 2776 больных на гемодиализе [221].

В исследовании SHARP [222], терапия симвастином и эзетимибом способствовала снижению риска основных атеросклеротических событий (коронарная смерть, ИМ, не-геморрагический инсульт или любая реваскуляризация) по сравнению с плацебо у лиц с ХБП стадий 3А-5. Исследование не имело достаточной мощности для того, чтобы отдельно оценить влияние на первичную конечную точку у пациентов, получающих и не получающих диализ. Хотя понятно, что терапия статинами эффективна при незначительной/умеренной ХБП, после публикации результатов исследований 4D, AURORA и SHARP дискуссия касается вопросов эффективности статинов при более тяжелой ХБП, в частности, на фоне диализа. Метаанализ СТТ, объединив данные трех исследований, проводившихся у пациентов с ХБП, с результатами других исследований, показал, что даже с учетом меньшей степени снижения уровней ХС ЛНП у пациентов с тяжелой ХБП и различных конечных точек, оцениваемых в исследованиях, имеется тенденция к меньшему относительному снижению основных атеросклеротических событий на моль уменьшения уровня ХС ЛНП по мере уменьшения расчетной СКФ (рСКФ) (при этом у пациентов, получающих диализ, положительный эффект выражен незначительно) [214]. Такое уменьшение степени снижения риска по мере уменьшения рСКФ свидетельствует о том, что по крайней мере у больных, не получающих диализ, для достижения того же самого эффекта требуется более интенсивное снижение уровней ХС ЛНП.

9.8.3. Безопасность коррекции уровня липидов у пациентов с ХБП

Вопросы безопасности и необходимость коррекции дозы приобретают важное значение при тяжелой ХБП (стадии 3-5), поскольку нежелательные явления нередко являются дозозависимыми и обусловлены повышением концентрации препаратов в крови. Хотя предполагается, что предпочтение следует отдавать режимам и дозам, эффективность которых доказана в РКИ, выполненных у соответствующего контингента больных [494], результаты метаанализа СТТ убедительно демонстрируют, что целью терапии — как и у пациентов без ХБП — должно быть достиже-

ние максимально возможного безопасного абсолютного уменьшения уровня ХС ЛНП. Хотя в исследованиях 4D, AURORA и SHARP не было выявлено каких-либо особых проблем, касающихся безопасности терапии, статины, которые метаболизируются системой цитохромов CYP3A4, могут привести к развитию нежелательных явлений, обусловленных межлекарственными взаимодействиями, и при их назначении следует соблюдать осторожность.

Основываясь на имеющихся доказательствах относительно коррекции липидного профиля у пациентов с ХБП, организация KDIGO (the Kidney Disease: Improving Global Outcomes) разработала клинические рекомендации по коррекции дислипидемий при ХБП [494]. На основании этого документа, а также уделяя особое внимание пациентам высокого и очень высокого риска развития ССЗ, мы суммировали рекомендации ниже.

Рекомендации по коррекции дислипидемий у пациентов с умеренной и тяжелой (стадии 3-5 по классификации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ХБП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется считать, что все пациенты с 3-5 ^c стадиями ХБП согласно классификации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative имеют высокий или очень высокий риск развития ССЗ атеросклеротического генеза [489-493].	I	A
Применение статинов или комбинации статин/эзетимиб рекомендовано пациентам с ХБП 3-5 стадий, не получающих терапию диализом [214, 222, 495, 496].	I	A
Если во время начала диализа пациент уже получает терапию статинами, эзетимибом или комбинацией статин/эзетимиб, целесообразно продолжить это лечение, особенно пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза.	IIa	C
Пациентам с ХБП, получающим диализ и не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза, начинать лечение статинами не рекомендуется [220, 221].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — определяется при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² при двух измерениях с интервалом >3 мес.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

9.9. Трансплантация

Дислипидемии часто встречаются у пациентов, которым выполнена трансплантация сердца, легких, печени, почек или аллогенная трансплантация стволовых клеток; это подвергает таких больных повышенному риску развития ССЗ атеросклеротического генеза и поражения артерий трансплантированного органа [497-501]. У пациентов с ХБП, которым выполняется трансплантация почки, риск ССЗ может быть определен, по крайней мере частично, риском, который обусловлен самим наличием ХБП.

Иммуносупрессивная терапия может обладать нежелательным действием на метаболизм липидов, что ведет к повышению уровня ОХС, ЛОНП и ТГ, а также влияет на размер и плотность частиц ЛНП. Эти эффекты различны у разных иммуносупрессивных препаратов [497, 498, 502-506].

Коррекция дислипидемий у пациентов после трансплантации органов основана на тех же принципах, что и у больных с высоким и очень высоким ССР, хотя следует уделять больше внимания причинам нарушений липидного профиля и возможным побочным эффектам вследствие межлекарственных взаимодействий (см. *Рекомендации по снижению уровня ЛНП при трансплантации солидных органов*).

Клиническая эффективность статинов у пациентов с пересаженной почкой изучена недостаточно вследствие отсутствия достаточного количества рандомизированных исследований у таких больных. Систематизированный обзор пользы и рисков применения статинов у пациентов с функционирующим почечным трансплантатом включал 3465 больных, не имевших ИБС, из 22 исследований. Хотя авторы сделали вывод о том, что статины способствуют уменьшению числа ССС, они также отметили необходимость проведения дополнительных исследований [253]. Однако на пациентов с функционирующим почечным трансплантатом и повышенным ССР целесообразно экстраполировать данные о безусловной эффективности терапии статинов, полученные у больных с умеренным снижением СКФ [214].

Следует принимать во внимание потенциальные межлекарственные взаимодействия, особенно это касается циклоспорина, который метаболизируется СYP3A4, может способствовать повышению концентрации статинов и риска миопатии. Циклоспорин способствует повышению концентрации всех статинов.

Флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин метаболизируются другой системой цитохромов, поэтому для них характерен меньший риск лекарственных взаимодействий [507].

Такролимус также метаболизируется СYP3A4, однако его взаимодействие со статинами подвергает пациентов меньшему риску, чем циклоспорина. По возможности следует избегать назначения других препаратов, влияющих на активность СYP3A4, пациентам, получающим комбинацию статинов и ингибиторов кальциневрина.

Пациентам, которым выполнена трансплантация, возможно назначение эзетимиба в качестве альтернативы статинам при невозможности их приема или как дополнение к максимально переносимой дозе статина [507-509]. В настоящее время нет данных, касающихся прогноза при приеме этого препарата, который следует рассматривать как препарат второй линии. Циклоспорин способен увеличивать концентрацию эзетимиба в 2-12 раз.

Требуется также соблюдать осторожность при назначении фибратов, поскольку они могут снижать уровень циклоспорина, а также способны вызывать миопатию. Особая осторожность требуется при назначении комбинации фибрата со статином. Холестирамин неэффективен в качестве монотерапии у пациентов после трансплантации сердца, а также может нарушать абсорбцию иммуносупрессантов; этот эффект уменьшается при раздельном применении препаратов.

Рекомендации по снижению уровня ЛНП при трансплантации солидных органов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Статины являются препаратами первой линии у больных после трансплантации. Начинать терапию следует с низких доз с последующим увеличением дозы, соблюдая осторожность в отношении возможных межлекарственных взаимодействий, особенно у пациентов, получающих циклоспорин [507].	Ila	B
При непереносимости статинов, а также при сохранении дислипидемии на фоне приема максимальной переносимой дозы статинов, в качестве альтернативы или дополнительного препарата может быть назначен эзетимиб.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ЛНП — липопротеины низкой плотности.

9.10. Заболевания периферических артерий

Термин “заболевания периферических артерий” охватывает все локализации, включая сонные, позвоночные, мезентериальные, почечные артерии, артерии верхних и нижних конечностей. Нередко сюда же относят и поражение аорты [510]. ЗПА — частое проявление атеросклероза, и такие пациенты имеют повышенный риск ССС, ЗПА является независимым ФР ИМ и сердечно-сосудистой смерти [510, 511]. Пациенты с ЗПА относятся к категории очень высокого риска, и их лечение должно быть основано на рекомендациях, приведенных в таблице 7. Повышенный ССР привел к тому, что ЗПА является одним из “эквивалентов риска”, при которых следует применять рекомендации по вторичной профилактике (см. *Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с ЗПА (включая поражение сонных артерий* ниже). В настоящее время, несмотря на высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, пациенты с ЗПА получают недостаточно адекватную терапию по сравнению с больными ИБС [511].

9.10.1. Заболевания артерий нижних конечностей

Низкий ЛПИ (0,90) является диагностическим критерием заболевания артерий нижних конечностей. Как низкое (0,90), так и высокое (1,40, что

связано с жесткостью сосудов) значение ЛПИ являются предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Снижение уровня ХС ЛНП способствует уменьшению риска ишемических ССС и прогрессирования перемежающейся хромоты, а также увеличению дистанции ходьбы. Что касается ССС, систематизированный обзор 18 исследований с участием 10 тыс. пациентов с уровнем ХС от нормального до повышенного свидетельствует о том, что липидснижающая терапия у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей ассоциировалась со снижением общего числа ССС на 20%, а также с недостоверным (14%) снижением общей смертности [512]. По данным исследования Heart Protection Study терапия статинами сопровождалась снижением частоты некоронарной реваскуляризации на 16% [513].

Было также показано, что назначение ингибиторов PCSK9 также сопровождается снижением количества ССС у пациентов с ЗПА. При проведении предварительно заданного анализа в подгруппах больных, принимавших участие в исследовании FOURIER, эволокумаб существенно снижал частоту первичной конечной точки у пациентов с ЗПА [514]. При этом при ЗПА отмечено более существенное снижение абсолютного риска первичной конечной точки (3,5% у пациентов с ЗПА и 1,6% у больных без ЗПА). Терапия эволокумабом также способствовала снижению риску основных нежелательных событий, связанных с поражением конечностей, на 42% вне зависимости от наличия ЗПА. В исследовании FIELD назначение фенофибрат ассоциировалась со снижением риска ампутаций, особенно небольших ампутаций в отсутствие поражения крупных сосудов, возможно, этот эффект не связан с влиянием на липиды [515].

9.10.2. Поражение сонных артерий

Хотя пока не проводилось РКИ с целью оценки влияния липидснижающей терапии на частоту ССС у пациентов, включенных в исследование на основании наличия поражения сонных артерий, по данным многочисленных исследований липидснижающая терапия способствует уменьшению риска инсульта. Согласно метаанализу РКИ, включавших >90 тыс. пациентов, терапия статинами приводила к снижению частоты всех инсультов на 21% в различных популяциях; этот эффект зависел, главным образом, от степени снижения ХС ЛНП [460].

9.10.3. Поражение сосудов сетчатки глаза

Атеросклеротические изменения в артериях сетчатки коррелируют с уровнями ОХС, ХС ЛНП, ТГ и апоВ, а также с наличием ИБС [516]. Фенофибрат способствовал замедлению прогрессирования диабетической ретинопатии [517, 518].

9.10.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшной аорты

Наличие аневризмы абдоминального отдела аорты представляет собой риск-эквивалент ИБС, и ассоциируется с возрастом, мужским полом, индивидуальным анамнезом атеросклеротических ССС, курением, АГ и дислипидемией [519]. Напротив, больные СД имеют более низкий риск.

В настоящее время нет данных клинических исследований, касающихся коррекции ССР с помощью липидснижающей терапии у пациентов с данным заболеванием. Систематизированные обзоры [520], основанные, главным образом, на нерандомизированных ретроспективных исследованиях, свидетельствуют о том, что до сих пор нет убедительных доказательств эффективности статинов в отношении периоперационной кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. По данным РКИ, в котором сравнивали терапию аторвастатином 20 мг с плацебо, частота композитной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и нестабильная стенокардия) существенно снизилась у 100 пациентов, которым выполнялось вмешательство на сосудах, включая операцию по поводу аневризмы брюшной аорты [521]. В другом двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании с участием 497 пациентов, которым выполнялись операции на сосудах, назначение флувастатина (80 мг/сут.) в периоперационном периоде ассоциировалось с улучшением прогноза в послеоперационном периоде [522].

9.10.5. Атеросклероз почечных артерий

Липидснижающая терапия никогда не изучалась в РКИ у пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий; однако недавно в нерандомизированном популяционном исследовании было показано, что у пациентов старше 65 лет с атеросклерозом почечных артерий такое лечение может оказать положительное влияние на кардиоренальный профиль; риск значимых кардиоренальных событий (ИМ, инсульт, СН, острая почечная недостаточность, диализ, смерть) был существенно ниже на фоне терапии статинами [523].

Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с ЗПА (включая поражение сонных артерий)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ЗПА рекомендована липидснижающая терапия, включая назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом или ингибиторами PCSK9, с целью уменьшения риска ССС [512, 524].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ЗПА — заболевания периферического артерий, ССС — сердечно-сосудистые события, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

9.1.1. Другие особые категории пациентов с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза

В целом, эффективность снижения ХС ЛНП определяется абсолютным риском ССЗ атеросклеротического генеза и достигнутым уровнем ХС ЛНП, поэтому важно выявлять и лечить всех больных, имеющих повышенный ССР. Существуют несколько групп пациентов, у которых такой повышенный риск обусловлен основным заболеванием и у которых назначение стандартной терапии может само по себе привести к дислипидемии, что будет способствовать увеличению ССР. Эти группы включают: (i) хронические иммунные воспалительные заболевания; (ii) ВИЧ-инфицированные пациенты; (iii) пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями. Принципы терапии в этих группах те же, однако необходимо принимать во внимание особенности дислипидемий и учитывать безопасность препаратов. Более детальная информация приведена в Дополнительных данных.

10. Воспаление

Недавно проведенные научные исследования установили, что хроническое воспаление играет фундаментальную роль в качестве медиатора всех стадий атеросклероза, от начала и прогрессирования процесса до разрыва бляшки и возникновения тромботических осложнений. Клеточные и молекулярные взаимодействия, вовлеченные в атерогенез, практически не отличаются от процессов, свойственных хроническому воспалению при фиброзно-пролиферативных заболеваниях, например, ревматоидном артрите, гломерулосклерозе или легочном фиброзе [525]. Почти все клетки иммунновоспалительной системы — макрофаги, Т- и В-лимфоциты, — а также большинство про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов принимают участие в процессе атерогенеза [526].

Интересно, что накопление ХС в клетках активирует ответ инфламмосомы и приводит к образованию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1 β . Многочисленные исследования у животных с использованием нокаутных моделей показали, что воспаление и иммунная система играют важнейшую роль в атерогенезе [527].

В процессе воспаления идентифицирована роль многочисленных белков острой фазы, несколько клинических исследований продемонстрировали, что СРБ [528] является наиболее важным сывороточным маркером воспаления несмотря на то, что он обладает низкой специфичностью в отношении идентификации конкретного воспалительного процесса, включая атеросклероз. Был разработан высокочувствительный метод определения СРБ с целью выявления очень низких его концентраций, что позволяет осуществлять более точную оценку хронического

воспаления по сравнению со стандартным определением СРБ [529]. Этот диагностический метод отличается только диапазоном СРБ, который он может определять. В нескольких исследованиях было обнаружено, что повышенный уровень высокочувствительного СРБ в крови ассоциируется с высоким риском ССС и может быть использован для определения прогноза независимо от уровня ХС [530, 531]. В других исследованиях не удалось обнаружить взаимосвязь между хроническим воспалением, определяемым по уровню высокочувствительного СРБ, и повышенным ССР [532–535]. Наконец, генетические исследования, проведенные в больших популяционных когортах, не показали, что хронически повышенный уровень высокочувствительного СРБ способствует увеличению риска событий, обусловленных атеросклерозом [536]. Тем не менее, в некоторых рекомендациях высокочувствительный СРБ добавлен к традиционным ФР, это имеет особое значение при определении прогноза у пациентов с промежуточным риском [537, 538].

Было показано, что статины уменьшают секрецию СРБ гепатоцитами [539], а ряд клинических исследований и ретроспективных анализов выявили, что улучшение прогноза на фоне терапии статинами обусловлено как снижением уровня ХС, так и уменьшением выраженности воспаления [540–544]. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin) [542] было продемонстрировано, что при проведении первичной профилактики у лиц с хронически повышенным СРБ (>2 мг/л) терапия статином способствовала существенному уменьшению числа ССС [545]. Следует отметить, что другие липидснижающие препараты, такие как эзетимиб и ингибиторы PCSK9 не оказывают влияния на уровень СРБ [546, 547], однако при добавлении их к терапии статинами происходит дополнительное значимое снижение риска ССС.

Специфическую противовоспалительную терапию изучали в исследовании CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) [548]. У пациентов, перенесших ИМ и имеющих хронически повышенный уровень высокочувствительного СРБ, которые получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую статины, канакинумаб, моноклональное антитело к интерлейкину-1 β , дозозависимо снижал уровень СРБ и значительно снизил частоту повторных ССС по сравнению с плацебо, этот эффект не зависел от степени снижения уровня липидов. При этом отмечено небольшое увеличение риска серьезных и фатальных инфекций, ассоциированного с применением канакинумаба, что объяснимо. Это было первое исследование, продемонстрировавшее положительную корреляцию между уровнем высокочувствительного СРБ и ССС, при этом

самые низкие уровни СРБ прямо коррелировали с низким уровнем ССС в будущем [548]. Тем не менее, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) отказало в регистрации канакиумаба в целях снижения ССР на основании результатов исследования CANTOS. Поскольку эффективность канакиумаба не сравнивали с моноклональными антителами к PCSK9 и/или эзетимибом, добавленными к терапии статинами, вопрос об остаточном риске остается открытым в отношении пациентов с повышенным высокочувствительным СРБ, несмотря на достижение очень низких (ниже целевых) показателей ХС ЛНП; также неясно, будет ли польза от применения антител к интерлейкину-1 β и других противовоспалительных препаратов у больных с очень низким уровнем ХС ЛНП. Необходимо также отметить, что все липидснижающие препараты, рекомендованные к применению, включая ингибиторы PCSK9, оказывают положительное действие на состав атеросклеротической бляшки, а также на объем бляшки; в отношении противовоспалительных препаратов таких данных пока нет. Другой подход к противовоспалительной терапии с использованием метотрексата был изучен в исследовании CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) [549]. 7 тыс. пациентов со стабильной ИБС были рандомизированы для получения метотрексата в очень низкой дозе (10 мг/нед.), для которой доказана противовоспалительная активность в отношении снижения уровня фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и СРБ при лечении ревматоидного артрита, или плацебо. Исследование было прекращено из-за своей бесполезности. Следует отметить, что метотрексат не оказал влияния ни на уровень интерлейкина-6, ни на содержание высокочувствительного СРБ в этой популяции, чем, вероятно, и объясняются нейтральные результаты исследования [550]. Существующая доказательная база не позволяет рекомендовать назначение противовоспалительных препаратов [551].

11. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих липидснижающую терапию

Имеется ограниченное число данных, позволяющих оценить, какие исследования следует выполнять, чтобы контролировать уровень липидов у пациентов, получающих терапию. Также нет достаточной информации, касающейся оценки возможных побочных эффектов, в частности, влияния на АЛТ и КФК. В связи с этим, настоящие рекомендации основаны, в первую очередь, на мнении экспертов, а не на доказательствах.

Ответ на терапию можно оценить через 6-8 нед. после ее начала, однако мероприятия по модификации образа жизни требуют больше времени. Стан-

дартные рекомендации предлагают осуществлять наблюдение через 6-12 мес., однако эти интервалы были установлены произвольно. Как минимум, необходимо при любой возможности определять уровень ХС ЛНП, однако более взвешенное решение о характере терапии можно принять, имея результаты оценки всего липидного профиля, включающего ХС ЛВП и ТГ. Следует также определять не-ХС ЛВП и апоВ, однако эти параметры используются в качестве вторичных целей терапии. Отдельной темой является влияние регулярной оценки липидного профиля на повышение приверженности пациентов к изменениям образа жизни или лекарственной терапии, которые оказывают положительное влияние на их здоровье, что было показано в ряде исследований. Неизвестно, способствует ли достижению этой цели только лабораторный мониторинг, или требуется сочетание обучения, регулярных контактов с врачом и регулярной оценки приверженности.

При проведении фармакологической липидснижающей терапии, как правило, рекомендуется выполнение лабораторных тестов для оценки безопасности, включая определение АЛТ и КФК до начала лечения, с целью выявления ограниченного количества больных, которым такая терапия противопоказана. КФК следует определять пациентам с высоким риском миопатии, например, очень пожилым больным с множественной сопутствующей патологией, пациентам с предшествующими мышечными симптомами, а также при наличии риска межлекарственных взаимодействий. Незначительное и, как правило, транзиторное повышение АЛТ, наблюдаемое у 2% пациентов, нормализуется при продолжении лечения [240, 244, 552]. Последние обзоры обнадеживают относительно безопасности длительной терапии статинами, а об индуцированном статинами повреждении печени сообщается крайне редко [243, 244, 553-555]. Рекомендуется определять уровень АЛТ до начала терапии; рутинный контроль этого показателя в ходе лечения не рекомендуется, но его следует выполнять при наличии клинических показаний. Регулярный контроль АЛТ показан при лечении фибратами. При повышении печеночных проб более чем в три раза следует исключить другие причины, например, употребление алкоголя или наличие неалкогольной жировой болезни печени, и проводить мониторинг этих показателей. Если уровень остается повышенным, следует прекратить липидснижающую терапию, однако ее можно возобновить после нормализации лабораторных параметров.

Не установлено прогностическое значение повторных определений уровня КФК в рутинной практике в отношении развития рабдомиолиза, поскольку существует множество причин для его повышения, включая поражение мышц или чрезмерные физические нагрузки. Однако следует немедленно опреде-

Таблица 13

**Рекомендации по мониторингованию уровней липидов и ферментов
у пациентов до начала липидснижающей терапии и в ходе лечения**

Определение уровней липидов Как часто следует определять уровни липидов? - До начала липидснижающей терапии следует выполнить не менее двух тестов с интервалом 1-12 нед., за исключением ситуаций, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, таких как ОКС и пациенты очень высокого риска. Как часто следует контролировать уровни липидов после начала липидснижающей терапии? - После начала лечения: 8 ($\pm$4) нед. - После изменения дозы: 8 ($\pm$4) нед. до достижения целевых уровней. Как часто следует контролировать уровни липидов после того, как достигнуты целевые или оптимальные показатели? - Ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других ситуаций, требующих более частого наблюдения).
Определение печеночных ферментов и КФК Как часто следует контролировать уровни печеночных ферментов (АЛТ) в рутинной практике у пациентов, получающих липидснижающую терапию? - До начала лечения. - Однократно, через 8-12 нед. после начала терапии или после увеличения дозы. - Рутинный контроль уровня АЛТ в дальнейшем не рекомендуется, за исключением ситуаций, когда появляются признаки заболевания печени. В ходе терапии фибратами рекомендуется контроль уровня АЛТ. Что делать при повышении печеночных ферментов у пациента, получающего липидснижающую терапию? Если уровень АЛТ $<3 \times$ ВГН: - Продолжить терапию. - Повторно определить уровень печеночных ферментов в течение 4-6 нед. Если уровень АЛТ $\geq 3 \times$ ВГН: - Отменить липидснижающую терапию или уменьшить дозу препарата и повторно определить уровень печеночных ферментов в течение 4-6 нед. - После нормализации уровня АЛТ возможно повторное назначение терапии с соблюдением мер предосторожности. - Если уровень АЛТ остается повышенным, необходимо исключить другие возможные причины. Как часто следует определять уровень КФК у пациентов, получающих липидснижающую терапию? <i>До начала терапии</i> - До начала лечения. - Если исходный уровень КФК $>4 \times$ ВГН, терапию не начинать; повторить тест. <i>Мониторирование:</i> - Рутинное определение КФК не требуется. - Определить уровень КФК, если у пациента появляется миалгия. Следует соблюдать осторожность в отношении возможного развития миопатии и повышения уровня КФК у пациентов с повышенным риском миопатии, включая пожилых пациентов, больных, получающих лечение, которое может привести к лекарственным взаимодействиям, получающих большое количество лекарственных препаратов, пациентов, имеющих заболевания печени или почек, а также спортсменов. Что делать при повышении печеночных ферментов у пациента, получающего липидснижающую терапию? Повторно оценить показания к назначению статинов. Если уровень КФК $\geq 4 \times$ ВГН: - Если уровень КФК $>10 \times$ ВГН: отменить терапию, оценить функцию почек и контролировать уровень КФК каждые 2 нед. - Если уровень КФК $<10 \times$ ВГН: при отсутствии симптомов продолжить липидснижающую терапию и проконтролировать уровень КФК между 2 и 6 нед. - Если уровень КФК $<10 \times$ ВГН: при наличии симптомов отменить статины и мониторировать уровень КФК до его нормализации, прежде чем принять решение о возобновлении лечения статинами в более низкой дозе. - Оценить возможность транзиторного повышения КФК вследствие других причин. - Исключить миопатию, если уровень КФК остается повышенным. - Оценить возможность назначения комбинированной терапии или замены препарата. Если уровень КФК $<4 \times$ ВГН: - При отсутствии мышечных симптомов продолжить терапию статином (больному необходимо разъяснить необходимость сообщать врачу обо всех симптомах; повторить КФК). - При наличии мышечных симптомов регулярно оценивать симптоматику и уровень КФК. - При сохранении мышечных симптомов отменить терапию статином и оценить симптоматику через 6 нед.; повторно оценить показания к терапии статинами. - Оценить возможность возобновления терапии тем же или другим статином. - Оценить возможность назначения статина в низкой дозе или однократно/двукратно в неделю, или назначение комбинированной терапии. Для детальных рекомендаций, касающихся повышения КФК и лечения мышечных симптомов см. Дополнительный рисунок 4. Каким пациентам следует контролировать уровень гликированного гемоглобина и глюкозы? - Регулярный контроль уровней гликированного гемоглобина или глюкозы следует осуществлять пациентам с высоким риском развития СД и больным, получающим терапию статинами в высоких дозах. - Целесообразно контролировать уровень глюкозы пожилым пациентам и больным с МС, ожирением или другими признаками инсулинорезистентности.
Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, КФК — креатинфосфокиназа, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет.

литель уровень КФК, если пациент жалуется на мышечные боли и слабость, особенно у пожилых; лечение необходимо прекратить при повышении уровня КФК в >10 раз. Тактика ведения больных при повышении КФК суммирована в таблице 13.

Из-за увеличения частоты развития СД на фоне терапии статинами [247, 249, 556, 557] следует регулярно контролировать уровень гликированного гемоглобина у пациентов с повышенным риском развития СД, а также у больных, получающих высокие дозы статинов. Контролировать уровень глюкозы следует у пожилых больных и у пациентов с МС, ожирением или признаками инсулинорезистентности.

12. Экономическая эффективность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью липидснижающей терапии

В 2015г >85 млн человек в Европейских странах имели ССЗ [558]. Основные факторы, способствующие их возникновению, — старение населения [559], неправильное питание, курение, малоподвижный образ жизни, увеличение распространенности ожирения и СД [560-563]. Расходы Евросоюза на ССЗ составили в 2015г ~210 млрд евро, половина которых составили затраты на здравоохранение (~8% общих расходов на здравоохранение), а вторую половину составили потери производительности и уход за пациентами [558].

В данных рекомендациях члены Рабочей группы предлагают ряд мер, направленных на снижение распространенности ССЗ с помощью коррекции уровня липидов плазмы, начиная от мероприятий на уровне популяции с целью внедрения здорового образа жизни, до индивидуальных мероприятий для снижения числа факторов ССР, в т.ч., изменения диеты и уровня липидов. Анализ экономической эффективности способствует привлечению ресурсов, поскольку улучшение состояния здоровья напрямую связано с ресурсами [564]. Однако экономическая эффективность зависит от доступных ресурсов, стоимости оказания помощи и риска заболеваний в популяции, кроме того, результаты, достигнутые в одной стране, могут быть не применимы для другой [565]. Помимо этого, для того чтобы полностью оценить долгосрочную эффективность вмешательства, данные исследований экономической эффективности, которые комбинируют информацию, полученную в РКИ, имеющих ограничения, могут повлиять на надежность доступных данных. В данном документе суммированы данные, касающиеся экономической эффективности профилактических мероприятий (модификации уровня липидов) по предупреждению развития ССЗ атеросклеротического генеза; для оценки локальных особенностей необходимо проведение дальнейших исследований.

“Пирамида здоровья” позволяет суммировать эффективность проводимых мероприятий (рис. 5), в основании указаны вмешательства, оказывающие наибольшее влияние в популяции, а на вершине — вмешательства, требующие значительных усилий пациентов [566]. Рекомендуется влиять на все уровни пирамиды, однако акцент следует делать на мероприятиях, указанные в основании. Это позволит устранить существующий социально-экономический разрыв в отношении ССЗ, несмотря на улучшение методов их лечения [558].

Более половины успеха в отношении уменьшения распространенности ССЗ обусловлены вмешательствами на популяционном уровне в отношении факторов ССР, прежде всего, снижения уровня ХС, АД и прекращения курения [560-563, 567]. Мероприятия по модификации образа жизни на популяционном уровне экономически более эффективны, чем вмешательство на индивидуальном уровне, особенно когда речь идет о пациентах высокого риска. За последние десятилетия увеличилась информированность о влиянии образа жизни на ССЗ. Кроме того, законодательные меры, направленные на поддержание здорового образа жизни, такие как ограничение употребления соли или запрещение курения, оказались экономически эффективными в отношении предупреждения ССЗ [568-573], также многообещающим является развитие инфраструктуры, способствующей повышению физической активности [574, 575]. Ряд стратегий на международном, национальном и региональном уровнях, объединившись, могут способствовать дальнейшему снижению ССЗ и смертности [576, 577]. Экономической эффектив-



Рис. 5. Пирамида влияния на здоровье.

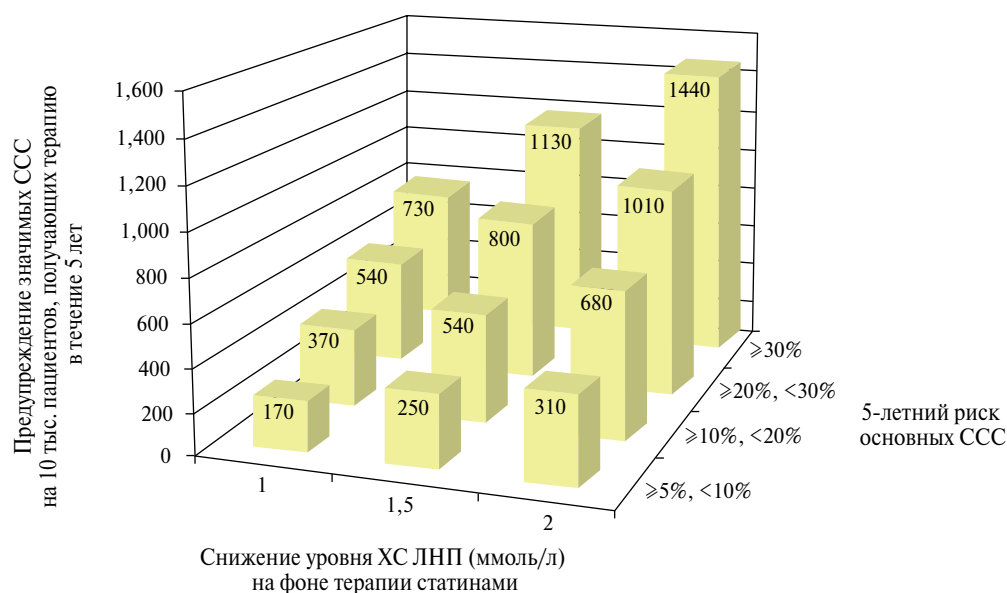


Рис. 6. Абсолютное уменьшение основных ССС на фоне терапии статинами [233].

Примечание: адаптировано из The Lancet, 388/10059, Collins et al., Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy, 2016:2532-61, с разрешения Elsevier.

Сокращения: ССС — сердечно-сосудистые события, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ностью обладают вмешательства на уровне пациента, направленные на поддержание здорового питания [578, 579], повышение физической активности [580], прекращение курения [581], могут быть экономически выгодными [582]. Однако низкая приверженность нивелирует положительные эффекты [583, 584], в связи с чем активно разрабатываются мероприятия, направленные на повышение приверженности, такие как электронные напоминания с целью усиления правильного поведения [585].

В Европе в настоящее время доступны генерики всех статинов и эзетимиба. Имеются убедительные доказательства, что снижение уровня ХС с помощью статинов, имеющих низкую стоимость, имеет высокую экономическую эффективность [586-590] у большой категории пациентов. В отношении вторичной профилактики ССЗ терапия статинами является экономически высокоэффективной [586, 590, 591], а добавление эзетимиба, имеющего низкую стоимость, к высокоинтенсивной терапии статинами способствует еще большему снижению уровня ХС ЛНП и экономической эффективности превентивным мер [592]. Что касается первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза, доступные данные свидетельствуют о том, что лечение генерическими статинами является экономически выгодным для лиц, имеющих ежегодный риск ССЗ 1%, и может быть экономически оправданным даже для лиц с еще более низким риском [589], при этом наибольшая экономическая эффективность характерна для максимально переносимой дозы статинов [591, 593, 594]. Важно отметить, что многие пациенты, получающие ста-

тины, принимают препараты нерегулярно и/или не достигают терапевтических целей [595], что имеет свои медицинские и экономические последствия [596, 597]. Усиление мероприятий, направленных на повышение приверженности, является экономически оправданным [598-600].

Исследования показали, что в середине 2018г стоимость ингибиторов PCSK9 не была экономически оправданной [601-604]. Их экономическая эффективность выше у некоторых групп пациентов высокого риска, например, у больных с диагностированными ССЗ или СГХС, другими сопутствующими заболеваниями, а также с высоким уровнем ХС ЛНП [605, 606]. Однако при условии снижения стоимости ингибиторы PCSK9 будут экономически эффективны у более широкого контингента больных; недавнее снижение цены может привести к более широкому применению этих препаратов [607]. Доказательная база в отношении экономической эффективности других липидснижающих препаратов отсутствует.

Эффективные мероприятия, направленные на предупреждение ССЗ атеросклеротического генеза, включая терапию статинами, обычно приводят к одинаковому снижению относительного риска в разных категориях пациентов с высоким ССР; соответственно, положительное влияние на состояние здоровья и экономическая эффективность оказываются выше у лиц, имеющих наиболее высокий ССР (рис. 6) [36, 233]. В связи с этим, повышение усилий и интенсификация вмешательств следует направить на популяцию высокого риска.

В панели 8 приведены основные положения, касающиеся экономической эффективности профилактики ССЗ с помощью модификации уровня липидов, панель 9 суммирует недостатки доказательной базы.

Панель 8. Ключевые положения

Предупреждение ССЗ с помощью мероприятий по модификации образа жизни и лекарственных препаратов (или их сочетания) являются экономически эффективными в различных формах, включая популяционные методы и мероприятия, направленные на отдельных пациентов, имеющих высокий ССР.

Экономическая эффективность зависит от различных факторов, включая исходный уровень ССР и показатели ЛНП, стоимость лечения, а также применение превентивных мер.

Мероприятия, направленные на предупреждение ССЗ, имеют наибольшую экономическую эффективность в популяции с наиболее высоким ССР.

Анализ экономической эффективности основывается на предположениях о долгосрочном прогнозе заболевания и эффектах лечения. Необходимо усиление доказательной базы с целью повышения обоснованности таких предположений.

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Панель 9. Недостатки доказательной базы

Для оценки экономической обоснованности требуется информация об эффективности влияния различных мероприятий на состояние здоровья и систему здравоохранения за длительный период времени; методы моделирования устраняют недостатки. Требуется больше данных из РКИ и обсервационных исследований.

Недостаточно данных об эффективности липидмодифицирующей терапии на общую смертность, особенно у пациентов низкого и умеренного риска, пожилых людей, а также в отношении новых методов лечения. Необходимо осуществлять более длительное наблюдение после завершения РКИ.

Необходимо изучать экономическую эффективность использования более точных шкал для оценки ССР с целью его коррекции.

Сокращения: РКИ — рандомизированные клинические исследования, ССР — сердечно-сосудистый риск.

13. Стратегии, направленные на повышение приверженности к здоровому образу жизни и липидснижающей терапии

Изменение образа жизни наиболее эффективно осуществляется с помощью утвержденных профилактических программ, возможно, это связано с тем, что такие программы обеспечивают интенсивное наблюдение за пациентами, а также междисциплинарный подход [608]. Однако в повседневной практике приверженность к здоровому образу жизни и медикаментозной терапии зависит от пациента и его лечащего врача.

Рекомендуется комплексный подход, подразумевающий участие пациента и членов его семьи, а не концентрация на одном ФР. Панель 10 суммирует некоторые методы, которые могут быть использованы при консультировании пациентов в отношении их образа жизни и поведения.

Панель 10. Методы повышения приверженности к здоровому образу жизни

1. Оцените мотивацию и выявите неуверенность пациента. Взвесьте все “за” и “против” в отношении планируемых изменений, постройте доверительные отношения, самооценку, избегайте споров.
2. Предложите поддержку, создайте союз с пациентом и его/ее семьей.
3. Вовлекайте других участников, других членов семьи или других врачей, которые могут повлиять на образ жизни пациента.
4. Используйте метод **OARS** (**O** — open-ended questions, прямые вопросы, **A** — affirmation, заверение, **R** — reflective listening, рефлексивное слушание, **S** — summarizing, подведение итогов) (www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf).
5. Делайте рекомендации, соответствующие конкретному пациенту, его культуре, привычкам и жизненной ситуации.
6. Используйте целевые установки **SMART** (**S** — specific, индивидуальные, **M** — measurable, измеряемые, **A** — achievable, достижимые, **R** — realistic, реалистичные, **T** — timely, своевременные). Наблюдайте за достижением целей и делайте записи совместно с пациентом.

Комплексный подход к повышению приверженности к лекарственным препаратам приведен в Дополнительных данных.

14. Ключевые положения рекомендаций

(1) **ХС и риск.** Данные проспективных РКИ, как и результаты исследований с менделевской рандомизацией показали, что повышенный уровень ХС ЛНП является причиной ССЗ атеросклеротического генеза. Относительно уровня ХС ЛНП действует принцип “чем ниже, тем лучше”, при этом отсутствует нижний порог, снижать следует, по крайней мере, до уровня ~1 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП может обеспечить дополнительный существенный эффект у пациентов имеющих средний уровень ХС ЛНП (или ниже среднего), которые уже получают липидснижающую терапию. Пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза, обусловленный уменьшением уровня ХС ЛНП (с помощью статинов, эзетимиба или ингибиторов PCSK9), зависит от абсолютного снижения ХС ЛНП, при этом снижение на каждый 1 ммоль/л соответствует уменьшению риска ССЗ примерно на одну пятую.

(2) **Ингибиторы PCSK9.** Крупные исследования показали, что ингибиторы PCSK9 еще больше снижают риск ССЗ атеросклеротического генеза при добавлении их к терапии статинами, их применение, возможно, следует ограничить пациентами, имеющими самый высокий риск развития ССЗ.

(3) **Использование визуализирующих методов для стратификации риска.** Определение кальция в коронарных артериях с помощью КТ способствует принятию решения о назначении терапии лицам с умеренным риском ССЗ. Получение этих данных может помочь при обсуждении терапевтической стратегии у пациентов, у которых не достигнуты целевые показатели ХС ЛНП на фоне мероприятий по изменению

образа жизни, и остаются вопросы относительно необходимости назначения лекарственных препаратов. В этих обстоятельствах также помогает оценка бляшек в артериях (сонных и бедренных).

(4) Использование apoB для стратификации риска. ApoB является лучшим маркером воздействия атерогенных липопротеинов у конкретного пациента, соответственно, это показатель можно использовать для оценки риска у лиц, у которых определение уровня ХС ЛНП неадекватно оценивает риск, например, у больных с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.

(5) Использование Лп(а) для стратификации риска. Однократное определение Лп(а) позволяет идентифицировать пациентов с очень высоким наследственным уровнем Лп(а), которые имеют существенный риск ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в течение всей жизни. Определение этого параметра также может иметь значение для последующей стратификации риска у пациентов с высоким риском ССЗ, у пациентов, имеющих семейный анамнез раннего дебюта ССЗ, а также для определения терапевтической стратегии у лиц с пограничным расчетным риском.

(6) Интенсификация целевых показателей. Необходимо убедиться, что лечение пациентов с самым высоким риском приводит к максимально возможному снижению уровня ХС ЛНП. Настоящие Рекомендации поддерживают это положение, устанавливая минимальный процент снижения ХС ЛНП (50%), а также абсолютные целевые показатели ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл) для больных очень высокого риска и $<1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл) для пациентов высокого риска. Пациентов с СГХС, имеющих дополнительный значимый ФР, рекомендуется лечить как больных очень высокого риска, а лиц без ССЗ в анамнезе и не имеющих дополнительных ФР — как больных высокого риска.

(7) Лечение пациентов с недавно перенесенным ОКС. Результаты последних РКИ свидетельствуют о необходимости интенсификации терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска с ОКС (ИМ или нестабильной стенокардией). Если через 4-6 нед. не удастся достичь установленных целевых показателей уровня ХС ЛНП с помощью максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба, целесообразно добавить ингибитор PCSK9.

(8) Безопасность низких концентраций ХС ЛНП. В настоящее время нет известных побочных эффектов очень низких концентраций ХС ЛНП (например, <1 ммоль/л (40 мг/дл)).

(9) Курация “непереносимости” статинов. Хотя статины редко вызывают серьезное поражение мышц (миопатию или рабдомиолиз в самых тяжелых случаях), в обществе существует опасение, что статины могут часто приводить к развитию тяжелых мышеч-

ных симптомов. С такой “непереносимостью” статинов нередко сталкиваются врачи, и с ней трудно бороться. Однако плацебо-контролируемые исследования отчетливо продемонстрировали, что истинная непереносимость статинов встречается редко, и у подавляющего большинства пациентов, имеющих риск развития ССЗ, удается подобрать какую-либо форму терапии статинами (например, с помощью смены статина или уменьшения дозы).

(10) Применение статинов у пожилых больных. Метаанализ РКИ показал, что эффективность статинов определяется абсолютным снижением уровня ХС ЛНП, а также исходным уровнем ССР, и не зависит ни от каких известных ФР, включая возраст. Соответственно, решение о назначении статинов пожилым пациентам должно приниматься на основании определения риска и исходного уровня ХС ЛНП, хотя следует учитывать общее состояние здоровья пациента и риск лекарственных взаимодействий. Меньше уверенности существует в отношении эффективности статинов у пациентов >75 лет, особенно при проведении первичной профилактики. Терапию статинами следует начинать с низких доз при наличии значимого нарушения функции почек и/или потенциального риска лекарственных взаимодействий, а затем необходимо увеличивать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП.

15. Недостатки доказательной базы

- Необходимы проспективные исследования с целью изучения дополнительного значения реклассификации общего ССР и определения показаний к липидснижающей терапии на основании определения уровня кальция в коронарных артериях у пациентов с умеренным или высоким риском.

- Необходимы исследования с определением прогноза при реклассификации ССР на основании определения уровня кальция в коронарных артериях и оценки атеросклеротических бляшек в сонных или бедренных артериях с помощью ультразвука у пациентов с умеренным или высоким риском.

- Хотя для многих Европейских стран доступны специфичные версии шкалы SCORE, в большинстве стран отсутствуют шкалы риска, основанные на когортных данных в конкретных странах. Необходимо разработать региональные шкалы для оценки общего риска развития ССС (а не только для оценки смертности).

- Определение общего ССР с помощью шкалы SCORE и, соответственно, показаний для начала терапии статинами, а также целевые показатели основаны на уровне ОХС, тогда как основным методом скрининга, диагностики и терапии является определение уровня ХС ЛНП.

- Не проводилось сравнения прогноза в зависимости от уровней ХС ЛНП и apoB в качестве основных методов скрининга, диагностики и терапии.

- В отличие от результатов генетических исследований и РКИ, показавших отсутствие значимого эффекта повышения уровня ЛВП на риск развития ССС, клиническое значение терапии, влияющей на функцию частиц ЛВП, не установлено. Необходимо больше данных, касающихся очевидной обратной ассоциации между высокими значениями ХС ЛВП и прогноза.

- Желательно проведение специальных исследований для оценки прогноза на фоне специфической терапии, направленной на снижение уровня Лп(а).

- Требуется больше данных, касающихся применения PCSK9 у отдельных групп пациентов, включая больных с тяжелой ХБП и получающих диализ, ВИЧ-инфицированных, а также детей и подростков с СГХС, после трансплантации сердца и во время беременности.

- Необходимо установить эффекты ингибиторов PCSK9 во всех частях организма (как с siRNA или антисенс-терапией) или только в плазме (как с моноклональными антителами).

- Когда следует назначать ингибиторы PCSK9 пациентам с ОКС или инсультом? В соответствии с данными о клинической пользе раннего назначения статинов в раннем периоде ОКС или инсульта, необходимо изучить в клинических исследованиях оптимальное время назначения ингибиторов PCSK9 при ОКС и инсульте.

- Следует установить в клинических исследованиях с оценкой прогноза способствует ли очень низкий уровень ХС ЛНП, достигнутый на фоне терапии комбинацией статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 уменьшению потребности в ЧКВ.

- В одном клиническом исследовании было продемонстрировано наличие положительного эффекта применения n-3 ПНЖК у пациентов с хронической СН, что требует дальнейшего изучения.

- Какова оптимальная программа скрининга для выявления СГХС?

- Учитывая ограниченную доступность генетических исследований в некоторых регионах, необходимо больше данных, касающихся прогноза при осуществлении клинического скрининга для выявления СГХС по сравнению с генетическим.

- Требуется больше данных РКИ относительно применения статинов у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 75 лет и особенно ≥ 80 лет).

- Требуется больше данных РКИ относительно применения статинов у пациентов после трансплантации почки.

- Нет данных об эффективности статинов, эзетимиба или фибратов в отношении ССС при дислипидемии у ВИЧ-инфицированных больных.

- Необходимо больше данных, касающихся достижения рекомендованных целевых показателей ЛНП у пациентов очень высокого риска в реальной

практике в эру назначения комбинированной терапии для снижения уровня ЛНП.

16. Что делать и чего не следует делать

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Определение ССР		
Рекомендуется определять общий риск с помощью шкал, таких как SCORE, всем лицам >40 лет, не имеющим ССЗ, ХБП при СД, СГХС или ЛНП $>4,9$ ммоль/л (>190 мг/дл).	I	C
Пациентов высокого и очень высокого риска можно идентифицировать на основании диагностированных ССЗ, СД, умеренного или тяжелого поражения почек, очень высокого уровня отдельных ФР, СГХС или высокого уровня риска по шкале SCORE; эти пациенты нуждаются в коррекции всех ФР.	I	C
Использование шкал оценки риска, разработанных для общей популяции, не рекомендуется для оценки риска у пациентов с СД или СГХС.	III	C
Определение уровня липидов с целью оценки ССР		
ОХС следует использовать для оценки общего ССР с помощью шкалы SCORE.	I	C
Определение уровня ХС ЛВП рекомендуется для дальнейшей более точной оценки риска с помощью онлайн шкалы SCORE.	I	C
Определение уровня ХС ЛНП рекомендуется в качестве основного метода оценки липидного профиля для осуществления скрининга, диагностики и лечения.	I	C
Определение уровня ТГ рекомендуется как часть оценки липидного профиля в рутинной практике.	I	C
Определение уровня не-ХС ЛВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.	I	C
Определение уровня апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или МС, а также с очень низким уровнем ХС ЛНП. Его можно использовать как альтернативу определению уровня ХС ЛНП, при возможности, в качестве основного метода оценки липидного профиля для осуществления скрининга, диагностики и лечения, и он может иметь преимущество перед методом определения уровня не-ХС ЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением и очень низким уровнем ХС ЛНП.	I	C
Целевые уровни ХС ЛНП		
При вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл).	I	A
При первичной профилактике у лиц с очень высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл).	I	C
У пациентов высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл).	I	A
Фармакологические методы снижения уровня ХС ЛНП		
Рекомендуется назначать высокоинтенсивные статины в максимально переносимых дозах для достижения целевых показателей, установленных для соответствующего уровня риска.	I	A

Если не удается достичь целевых показателей с помощью максимально переносимых доз статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом.	I	B	Рекомендуется начинать терапию статинами в низких дозах при наличии значимого нарушения функции почек или риска лекарственных взаимодействий и увеличивать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП.	I	C
Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска, не достигших целевых показателей с помощью максимальной переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9.	I	A	Лечение дислипидемий при СД		
Пациентам с СГХС очень высокого риска (имеющих ССЗ атеросклеротического генеза или дополнительный значимый ФР), не достигших целевых показателей с помощью максимальной переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9.	I	C	Больным СД 2 типа очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл).	I	A
Лекарственная терапия пациентов с гипертриглицеридемией			Больным СД 2 типа высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл).	I	A
Назначение статинов рекомендуется в качестве терапии первой линии для снижения ССР пациентам высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ $> 2,3$ ммоль/л (> 200 мг/дл)).	I	B	Назначение статинов рекомендуется пациентам с СД 1 типа, относящимся к категориям высокого или очень высокого риска.	I	A
Ведение пациентов с гетерозиготной СГХС			Назначение статинов не рекомендуется женщинам в пременопаузе вне зависимости от наличия СД, которые планируют беременности или не используют адекватные меры контрацепции.	III	C
Рекомендуется исключать наличие СГХС при развитии ИБС у мужчин < 55 лет и у женщин < 60 лет, у лиц, имеющих родственников с ранним дебютом фатальной или нефатальной ИБС, с ксантомами сухожилий, у лиц с существенно повышенным уровнем ХС ЛНП (для взрослых > 5 ммоль/л (> 190 мг/дл), для детей > 4 ммоль/л (> 150 мг/дл), а также у родственников первой линии больных СГХС.	I	C	Лечение пациентов с ОКС		
Рекомендуется диагностировать СГХС на основании клинических критериев и, при наличии возможности, подтверждать с помощью анализа ДНК.	I	C	Всем пациентам с ОКС, не имеющих противопоказаний или анамнестических указаний на непереносимость, рекомендуется назначение статинов или продолжение терапии в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП.	I	A
При выявлении случая СГХС рекомендуется провести обследование членов семьи.	I	C	Если не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП через 4-6 нед. с помощью максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом.	I	B
Рекомендуется лечить пациентов с СГХС, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза или дополнительный значимый ФР, как больных очень высокого риска, а пациентов без ССЗ или дополнительных ФР — как больных высокого риска.	I	C	Если не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП через 4-6 нед. с помощью максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9.	I	B
Для пациентов с СГХС, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза и относящихся к категории очень высокого риска, рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). Если не удается достичь целевых показателей, рекомендуется комбинированная лекарственная терапия.	I	C	Липидснижающая терапия для предупреждения ССЗ атеросклеротического генеза у пациентов после перенесенного инсульта		
Терапия ингибиторами PCSK9 рекомендуется пациентам очень высокого риска с СГХС при отсутствии достижения целевых параметров на фоне применения максимальной переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом.	I	C	Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе относятся к категории очень высокого ССР, особенно в отношении повторного ишемического инсульта, в связи с этим им рекомендуется интенсивная терапия, направленная на снижение уровня ХС ЛНП.	I	A
Рекомендуется обследование детей для исключения СГХС, начиная с 5 лет, при подозрении на гомозиготную форму заболевания.	I	C	Коррекция дислипидемий при хронической СН или клапанных пороках сердца		
Лечение дислипидемий у пожилых пациентов			Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов с СН в отсутствие других показаний к ее назначению.	III	A
Назначение статинов рекомендуется пожилым пациентам по тем же показаниям, что и более молодым больным.	I	A	Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов со стенозом аортального клапана, не имеющих ИБС, с целью замедления прогрессирования аортального стеноза в отсутствие других показаний к ее назначению.	III	A
Назначение статинов показано с целью первичной профилактики в соответствии с уровнем риска пожилым больным ≤ 75 лет.	I	A	Коррекция уровня липидов у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 3-5 по классификации Kidney Disease Outcome Quality Initiative)		
			Рекомендуется относить пациентов с ХБП стадий 3-5 к категории очень высокого ССР.	I	A
			Рекомендуется назначать статины или комбинацию статин/эзетимиб пациентам с ХБП стадий 3-5, не получающих терапию диализом.	I	A

Пациентам с ХБП, получающим диализ и не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза, терапия статинами не рекомендуется.	III	A
Липидснижающая терапия у пациентов с ЗПА (включая заболевания сонных артерий)		
Пациентам с ЗПА рекомендуется назначение липидснижающей терапии — включая максимально переносимые дозы статинов в сочетании с эзетимибом, или комбинацию с ингибитором PCSK9 — с целью уменьшения риска ССС.	I	A
Липидснижающая терапия у пациентов с хроническими иммунными заболеваниями		
Назначение липидснижающей терапии по поводу хронического иммуноопосредованного заболевания не рекомендуется.	III	C
Липидснижающая терапия у пациентов со значимыми психическими заболеваниями		
Рекомендуется учитывать наличие значимого психического заболевания в качестве фактора, влияющего на общий риск развития ССЗ атеросклеротического генеза.	I	C
Рекомендуется использовать одни и те же рекомендации при осуществлении коррекции общего ССР у пациентов, вне зависимости у них значимого психического расстройства.	I	C
У пациентов со значимым психическим заболеванием необходимо уделять особое внимание вопросам приверженности к мероприятиям по модификации образа жизни и комплаенсу при приеме лекарственных препаратов.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: апо — аполипопротеин, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

17. Дополнительные данные

Дополнительные данные с Дополнительными таблицами, панелями и текстом, дополняющие полный текст — а также разделы по другим вопросам: особенностям здорового питания, способствующего профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, ВИЧ пациентам, тяжелым психическим заболеваниям, а также относящимся к данной теме лекарственным препаратам с соответствующими ссылками доступны на сайте ЕОК www.escardio.org/guidelines.

18. Приложение

Аффилиации авторов/членов Рабочей группы: Konstantinos C. Koskinas, Cardiology, Bern University Hospital (Inselspital), Bern, Switzerland; Manuela Casula, Epide-

miology and Preventive Pharmacology Service (SEFAP), Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences (DiSFeB), University of Milan, Milan, Italy and IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (Milan), Italy; Lina Badimon, Cardiovascular Program-ICCC and CiberCV, IR-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; M. John Chapman, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Paris, France; Sorbonne University, Paris, France; and Division of Endocrinology-Metabolism, Pitie-Salpetriere University Hospital, Paris, France; Guy G. De Backer, Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium; Victoria Delgado, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; Brian A. Ference, Centre for Naturally Randomized Trials, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; Ian M. Graham, Cardiology, Trinity College, Dublin, Ireland; Alison Halliday, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Oxford, United Kingdom and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, United Kingdom; Ulf Landmesser, Department of Cardiology, Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany; and German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Germany; Borislava Mihaylova, Nuffield Department of Population Health and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, United Kingdom and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; Terje R. Pedersen, Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Aker, Oslo, Norway; Gabriele Riccardi, Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Naples, Italy; Dimitrios J. Richter, Cardiac Department, Euroclinic, Athens, Greece; Marc S. Sabatine, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America; Marja-Riitta Taskinen, Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, University of Helsinki, Helsinki, Finland; Lale Tokgozoglu, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turkey; Olov Wiklund, Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПР): Stephan Windecker (Председатель) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Juni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungary), Christian

Mueller (Switzerland), Steffen Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

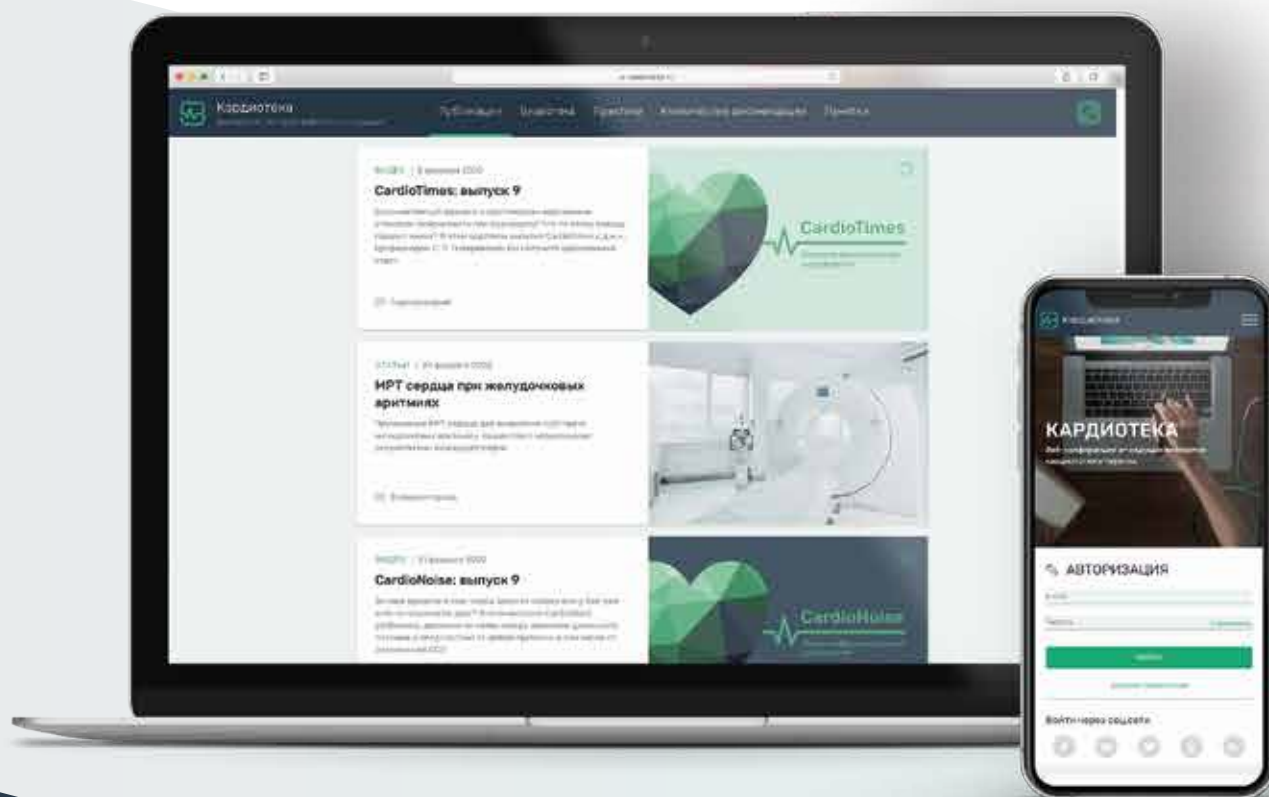
Национальные кардиологические сообщества ЕОК, принимавшие активное участие по созданию 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. **Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Djamaledine Nibouche; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhian; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Lambros Kypris; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Jindřich Špinar; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Mogens Lytken Larsen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hesham Salah Eldin; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Timo E. Strandberg; **France:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Rusudan Agladze; **Germany:** German Cardiac Society, Ulrich Laufs; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Loukianos Rallidis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, László Bajnok; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thorbjörn Gudjónsson; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italy:** Italian Federation of Cardiology,

Michele Massimo Gulizia; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Omar Hamoui; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mbarek Nazzi; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Frank Visseren; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Irena Mitevska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Kjetil Retterstøl; **Poland:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Leopoldo Perez de Isla; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Emil Hagström; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Riyaz S. Patel.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте ЕОК www.escardio.org/guidelines.



Кардиотека



КАРДИОТЕКА

Портал для врачей,
которые работают
с сердцем



cardioteka.ru

АО «Сервье»: 125196, г. Москва,
ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-0700,
факс: +7 (495) 937-0701



Публикации

Актуальные новости и статьи



Видеотека

Лекции и видеообзоры
новостей кардиологии
от ведущих экспертов



Памятки

Готовые решения
для врачей и пациентов



Практика

Разбор клинических случаев

ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ*,#



Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС#

*Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

#В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P. G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - №. 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентраций ХС-ЛПНП ($> 60\%$), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru