



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Антифибротические эффекты иНГКТ-2 у пациентов с сердечной недостаточностью

Первый опыт лечения дислипидемии препаратами миРНК у пациентов после трансплантации сердца в Российской Федерации

Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла при АГ у пациентов со стабильной ИБС и абдоминальным ожирением

АГ у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения

Достижение целевых индикаторов Государственной программы в 2023–2025 годах: применение тикагрелора у пациентов с ОКС и ИМ

Комбинированное применение β-адреноблокаторов и недигидропиридиновых БКК: возможно или противопоказано?

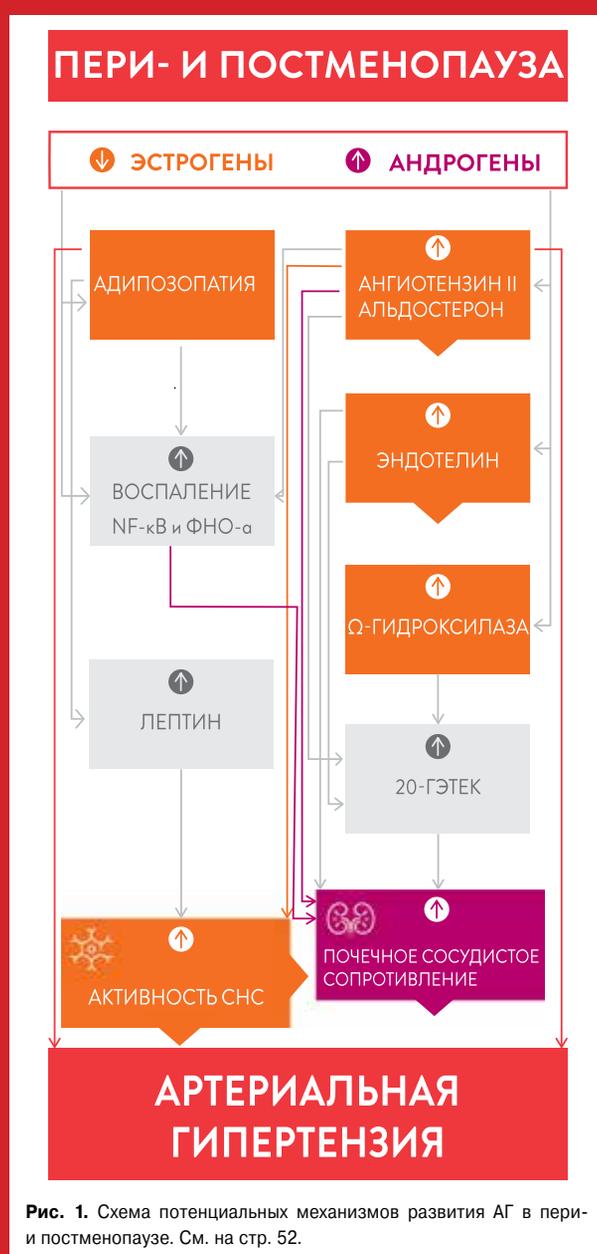
Приверженность лечению как часть тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику



В ФОКУСЕ:

Клиника и фармакотерапия



Новый образовательный проект РКО

# NEXUS

## АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт [nexusacademy.ru](https://nexusacademy.ru) для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код – это наш сайт



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ  
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

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

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 12.02.2024

Цена свободная

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 29 (1) 2024**

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

*Капиталан В. В.* (Кемерово) д.м.н.

*Кобякова О. С.* (Москва) д.м.н., профессор

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

*Конради А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик 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

*Никулина С. Ю.* (Красноярск) д.м.н., профессор

*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)

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

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

*Стародубов В. И.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Таратухин Е. О.* (Москва) доцент

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

*Чернова А. А.* (Красноярск) д.м.н., профессор

*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)

## Адрес Редакции:

119049, Москва,  
ул. Шаболовка, 23-254  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)  
Тел. +7 (985) 768 43 18

## Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto: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 Торбицки* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Панагиотис Вардас* (Греция)

*Маргус Виигимаа* (Эстония)

*Хосе-Луис Заморано* (Испания)

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Секретарь редакции** *Кулаков П. А.*

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

**Выпускающие редакторы** *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

**Научные редакторы** *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

**Ответственный переводчик** *Клещеногов А. С.*

**Дизайн, верстка** *Добрынина Е. Ю., Корякин В. Ю.*

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*

e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto: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](mailto:partners@scardio.ru)

---

**Научный секретарь** *Замятин К. А.*

e-mail: [kazamyatin@yandex.ru](mailto:kazamyatin@yandex.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,  
DOAJ, Russian Science Citation Index

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

Subscription:  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.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](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (1) 2024

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## ASSOCIATE EDITORS

*Bagrat G. Alekyan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury 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

*Yury A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Olga S. Kobyakova* (Moscow) Professor

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

*Aleksandra O. Konradi* (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Evgeny N. Mikhaylov* (St. Petersburg) MScD

*Alexandr O. Nedoshivin* (St. Petersburg) Professor

*Svetlana Yu. Nikulina* (Krasnoyarsk) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St. Petersburg)

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

*Vladimir I. Starodubov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) Professor

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow)

## Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

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

Tel. +7 (985) 768 43 18

## Publisher:

Silicea-Poligraf

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

*Panagiotis Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Secretary** *Petr A. Kulakov*

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

**Scientific secretary** *Kirill A. Zamiatin*

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

**Assistant Managing Editors** *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

**Scientific Editors** *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

**Design, desktop publishing** *Elena Yu. Dobrynina, Valentin Yu. Korjakin*

**Distribution department** *Anna Guseva*

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

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

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

e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ОРГАНИЗАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

### ORGANIZATION OF CARDIAC CARE

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

#### ORIGINAL ARTICLES

Алиева А. С., Усова Е. И., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В.  
Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику

7 Alieva A. S., Usova E. I., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V.  
Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage

Биркун А. А., Фролова Л. П., Буглак Г. Н.  
Внегоспитальная остановка сердца: оценка статуса проблемы и определение приоритетных направлений усовершенствования оказания помощи по данным Крымского регистра за 2020-2022гг

20 Birkun A. A., Frolova L. P., Buglak G. N.  
Out-of-hospital cardiac arrest: assessing the problem status and identifying priority areas for improving the care provision. Data from the 2020-2022 Crimean registry

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

#### ORIGINAL ARTICLES

Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Яковлев А. Н., Гагарина Ю. В., Марин Т. В.  
Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе на достижение целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения" Российской Федерации и субъектов Российской Федерации в 2023-2025 годах

29 Zhuravleva M. V., Zyryanov S. K., Paleev F. N., Yakovlev A. N., Gagarina Yu. V., Marin T. V.  
Contribution of ticagrelor therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with myocardial infarction to the achievement of State Program "Health Development" target in Russia as a whole and Russian regions in 2023-2025

Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш.  
Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла при артериальной гипертензии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением

38 Polyakova E. A., Khalimov Yu. Sh.  
Triple fixed-dose combination of amlodipine, indapamide and perindopril for hypertension in patients with stable coronary artery disease and abdominal obesity

#### МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

#### OPINION ON THE ISSUE

Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Жернакова Ю. В., Новикова Т. Н., Тапильская Н. И., Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А.  
Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения

49 Polyakova E. A., Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Zhernakova Y. V., Novikova T. N., Tapilskaya N. I., Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Skibitsky V. V., Chumakova G. A.  
Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation

Ларина В. Н., Замятин К. А., Шерегова Е. Н., Кудинова М. А.  
Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью

62 Larina V. N., Zamyatin K. A., Sheregova E. N., Kudinova M. A.  
Adherence to treatment as an integral component of the management of patients with heart failure

Якушин С. С., Переверзева К. Г.  
Комбинированное применение бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов: возможно или противопоказано?

72 Yakushin S. S., Pereverzeva K. G.  
Combined use of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers: possible or contraindicated?

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Игнатова Ю. С., Шустер С. Ю., Печерина Т. Б., Барбараш О. Л.  
Антифибротические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью

**LITERATURE REVIEW**

82 Ignatova Yu. S., Shuster S. Yu., Pecherina T. B., Barbarash O. L.  
Antifibrotic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Симоненко М. А., Алиева А. С., Ситникова М. Ю., Федотов П. А.  
Первый опыт в Российской Федерации лечения дислипидемии препаратами миРНК у пациентов после трансплантации сердца

**CLINICAL CASE**

89 Simonenko M. A., Alieva A. S., Sitnikova M. Yu., Fedotov P. A.  
First Russian experience of treating dyslipidemia with siRNA drugs in patients after heart transplantation

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА****PROGNOSIS AND DIAGNOSTICS****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

Олейников В. Э., Щербинина А. В., Голубева А. В., Галимская В. А., Вершинина О. Д.  
Диагностическая ценность неинвазивных показателей работы миокарда у лиц, перенесших инфаркт миокарда

96 Oleynikov V. E., Shcherbinina A. V., Golubeva A. V., Galimskaya V. A., Vershinina O. D.  
Diagnostic value of non-invasive indicators of myocardial function in patients after myocardial infarction

Карпуть И. А., Снежицкий В. А., Курбат М. Н., Горустович О. А., Бабенко А. С.  
Аллельный вариант 6А (rs35068180) промоторной области гена MMP-3 как предиктор развития кардиотоксичности после окончания адъювантной химиотерапии доxorубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы

103 Karput I. A., Snezhitsky V. A., Kurbat M. N., Gorustovich O. A., Babenko A. S.  
Allelic variant 6A (rs35068180) of the MMP-3 promoter region as a predictor of cardiotoxicity after the end of adjuvant chemotherapy with doxorubicin in patients with breast cancer

Ким З. Ф., Галывич А. С., Садыкова Д. И., Нуриева Л. М., Ким Е. С.  
Клинические характеристики носителей патогенных мутаций LDLR и APOB

111 Kim Z. F., Galyavich A. S., Sadykova D. I., Nurieva L. M., Kim E. S.  
Clinical characteristics of carriers of pathogenic LDLR and APOB mutations

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****LITERATURE REVIEW**

Булавина И. А., Вайсман Ю. Д., Баймуханов А. М., Юняева М. В., Ильич И. Л., Термосесов С. А.  
Синдром обструктивного апноэ сна при брадисистолических нарушениях ритма сердца и проводимости

117 Bulavina I. A., Vaisman Yu. D., Baimukanov A. M., Yunyaeva M. V., Ilyich I. L., Termosesov S. A.  
Obstructive sleep apnea in bradyarrhythmias



## Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику

Алиева А. С., Усова Е. И., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В.

Несмотря на наличие обоснованных алгоритмов ведения пациентов с нарушениями липидного обмена, их внедрение в клиническую практику недостаточно эффективно. Выявление факторов, препятствующих внедрению ключевых позиций клинических рекомендаций в рутинную практику, является первым этапом имплементационного исследования, с последующей разработкой подходов для их преодоления.

**Цель.** Дистанционная оценка организации и качества оказания медицинской помощи пациентам с дислипидемией для выявления барьеров, препятствующих внедрению основных принципов клинических рекомендаций в практическую деятельность.

**Материал и методы.** Спланировано имплементационное исследование, первым этапом которого стало проведение анонимного онлайн-анкетирования (с помощью разработанных опросников по внедрению ключевых позиций клинических рекомендаций) среди представителей здравоохранения различного уровня во всех субъектах Российской Федерации.

**Результаты.** Участие в исследовании приняли 788 врачей, 124 руководителя медицинских организаций (МО) и 48 главных внештатных специалистов (ГВС) из 84 субъектов Российской Федерации. Определен широкий спектр барьеров: низкий уровень доступности исследования липопротеида (а) (66,6% врачей), индекса коронарного кальция (79,4% врачей, 71,8% руководителей МО, 79,2% ГВС) и КТ-ангиографии (70,0% врачей, 71,0% руководителей МО, 85,4% ГВС). Организация липидной службы (специализированных кабинетов/отделений) лимитирована ограничениями финансирования (55,6% руководителей МО, 35,4% ГВС). Ключевым барьером для регулярно приема гиполипидемической терапии и достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) отмечено отсутствие осознанной необходимости лечения у пациентов (58,1% врачей, 80,0% руководителей МО, 87,5% ГВС), для PCSK9-таргетной терапии — высокая стоимость (44,1% врачей, 34,7% руководителей МО, 23,0% ГВС). Хорошо воспринята возможность появления фиксированной комбинированной терапии для коррекции дислипидемии (59,7% врачей, 42,0% руководителей МО, 35,4% ГВС). Отмечено, что включение инновационной терапии в программу льготного лекарственного обеспечения улучшит ситуацию в достижении целевых уровней ХС ЛНП (85,6% врачей, 91,1% руководителей МО, 95,8% ГВС).

**Заключение.** Выявлен широкий спектр барьеров для внедрения клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в реальную клиническую практику. На основании полученных результатов в рамках второго этапа имплементационного исследования будут определены стратегии, направленные на ликвидацию выявленных барьеров.

**Ключевые слова:** липидология, клинические рекомендации, оценка качества медицинской помощи, реальная клиническая практика, имплементационное исследование.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено при поддержке ООО "Новартис Фарма". Авторы несут полную ответственность за пред-

ставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования и содержание рукописи.

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

Алиева А. С. — к.м.н., врач-кардиолог, зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ "Центр персонализированной медицины", руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Усова Е. И.\* — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-0108-5996, Звартау Н. Э. — к.м.н., доцент, зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ГВС — главные внештатные специалисты, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, КСГ — клиничко-статистические группы, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение, МО — медицинская организация, РФ — Российская Федерация, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 28.11.2023

Рецензия получена 08.12.2023

Принята к публикации 11.12.2023



**Для цитирования:** Алиева А. С., Усова Е. И., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5724. doi:10.15829/1560-4071-2024-5724. EDN ADVLHL

## Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage

Alieva A. S., Usova E. I., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V.

Despite widespread knowledge in the management of patients with lipid metabolism disorders, their application in clinical practice is insufficient. Identification of barriers to the implementation of key principles of clinical guidelines in routine practice is the first step of the implementation study.

**Aim.** To assess the organization and quality of care for patients with dyslipidemia in order to identify barriers to the implementation of the main principles of clinical guidelines in practice.

**Material and methods.** An implementation study was planned, the initial stage of which was to conduct an anonymous online questionnaire among health care representatives of various levels in all Russian subjects.

**Results.** The study involved 788 physicians, 124 heads of medical organizations and 48 chief freelance specialists from 84 Russian subjects. A wide range of barriers was identified: low availability of lipoprotein (a) testing (66,6% of physicians), coronary calcium index (79,4% of physicians, 71,8% of heads of a medical organizations, 79,2% of chief freelance specialists) and CT angiography (70,0% of physicians, 71,0% of heads of a medical organizations, 85,4% of chief freelance specialists). Lack of funds to manage lipid service (55,6% of heads of a medical organizations, 35,4% of chief freelance specialists). The key barrier to regular lipid-lowering therapy and achieving target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels is lack of perceived need for treatment in patients (58,1% of physicians, 80,0% of heads of a medical organizations, 87,5% of chief freelance specialists), for PCSK9-targeted therapy — high cost (44,1% of physicians, 34,7% of heads of a medical organizations, 23,0% of chief freelance specialists). The possible fixed-dose combination therapy for dyslipidemia was positively perceived (59,7% of physicians, 42,0% of heads of a medical organizations, 35,4% of chief freelance specialists). Inclusion of innovative therapy in medicine assistance program will improve the situation in achieving target LDL-C levels (85,6% of physicians, 91,1% of heads of a medical organizations, 95,8% of chief freelance specialists).

**Conclusion.** A wide range of barriers to the implementation of clinical guidelines on lipid metabolism disorders into practice have been identified. Based on the results obtained, the second stage of the implementation study will identify strategies aimed at eliminating the identified barriers.

**Keywords:** lipidology, clinical guidelines, assessment of healthcare, clinical practice, implementation research.

**Relationships and Activities.** The study was supported by Novartis Pharma LLC. The authors take full responsibility for the final version of paper. The final version was approved by all authors. The conflict of interest did not influence the study results or the paper content.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Usova E. I.\* ORCID: 0000-0002-0108-5996, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author: el.lenkin@yandex.ru

**Received:** 28.11.2023 **Revision Received:** 08.12.2023 **Accepted:** 11.12.2023

**For citation:** Alieva A. S., Usova E. I., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5724. doi:10.15829/1560-4071-2024-5724. EDN ADVLHL

Создание и внедрение клинических рекомендаций по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена призвано обеспечивать качественный результат лечения пациентов, предотвращая развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Тем не менее отмечается недостаточная степень внедрения ключевых принципов клинических рекомендаций в практическую деятельность [1]. Следовательно, необходимо проведение исследований по выявлению барьеров, препятствующих переводу научных данных в повседневную практику, и разработке стратегий по их преодолению, что является предметом изучения имплементационной науки.

Цель настоящего исследования состояла в дистанционной оценке организации и качества оказания медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена среди практикующих врачей, руководителей медицинских организаций (МО) и главных внештатных специалистов (ГВС) в различных субъектах Российской Федерации (РФ) для выявления барьеров, препятствующих внедрению ключевых принципов клинических рекомендаций в условиях реальной клинической практики.

### Материал и методы

Обоснование и дизайн имплементационного исследования по выявлению барьеров и поиску стратегий, направленных на улучшение ситуации с контролем дислипидемии в РФ, представлялись ранее [2]. Базируясь на первом этапе реализации имплементационного исследования, были разработаны три оригинальные анкеты для практикующих врачей, руководителей МО и ГВС. Сбор информации производился с помощью онлайн-опроса. Перечень вопросов для каждой группы респондентов был подробно описан ранее [2]. Статистический анализ выполнен в программе Excel 2019 (Microsoft corporation, США). В качестве параметров описательной статистики были рассчитаны относительные частоты (%).

### Результаты

В добровольном анонимном анкетировании приняли участие 48 ГВС, 124 руководителя МО и 788 врачей. Участниками опроса стали представители здравоохранения из всех федеральных округов РФ (рис. 1).

Среди практикующих специалистов было 411 (52,0%) врачей-кардиологов, 184 (23,0%) врача-терапевта, 164 (21,0%) врача другой специализации



Рис. 1. Количество специалистов, принявших участие в опросе из всех федеральных округов РФ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ГВС — главные внештатные специалисты, ДФО — Дальневосточный федеральный округ, МО — медицинские организации, ПФО — Приволжский федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, СФО — Сибирский федеральный округ, УФО — Уральский федеральный округ, ЦФО — Центральный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ.

и 29 (4,0%) врачей общей практики, большинство — с многолетним стажем работы — 273 (43,6%), преимущественно из амбулаторного звена 296 (47,3%) (рис. 2).

### Практический блок

#### Доступность лабораторно-инструментальных обследований

Доступность исследования общего холестерина для более чем 90% пациентов, обращающихся на прием, отметило 478 (76,4%) врачей, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — 315 (50,3%) врачей, триглицеридов (ТГ) — 299 (47,8%) врачей и холестерина липопротеидов невысокой плотности — 194 (31,0%) врача. На низкий уровень возможности определения липопротеида (а) указали 417 (66,6%) врачей (доступность исследования <20%).

Практически все респонденты — 584 (93,0%) обозначили осуществление контроля аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию (ГЛТ), соответствующее принципам, изложенным в актуальных клинических рекомендациях [3]. Контроль креатинфосфокиназы (КФК) до инициации ГЛТ проводят 499 (79,7%) врачей, однако последующий анализ выполняется либо через 4–12 нед. после начала/смены терапии (273; 43,6%), либо при появлении жалоб на мышечные боли (226; 36,1%).

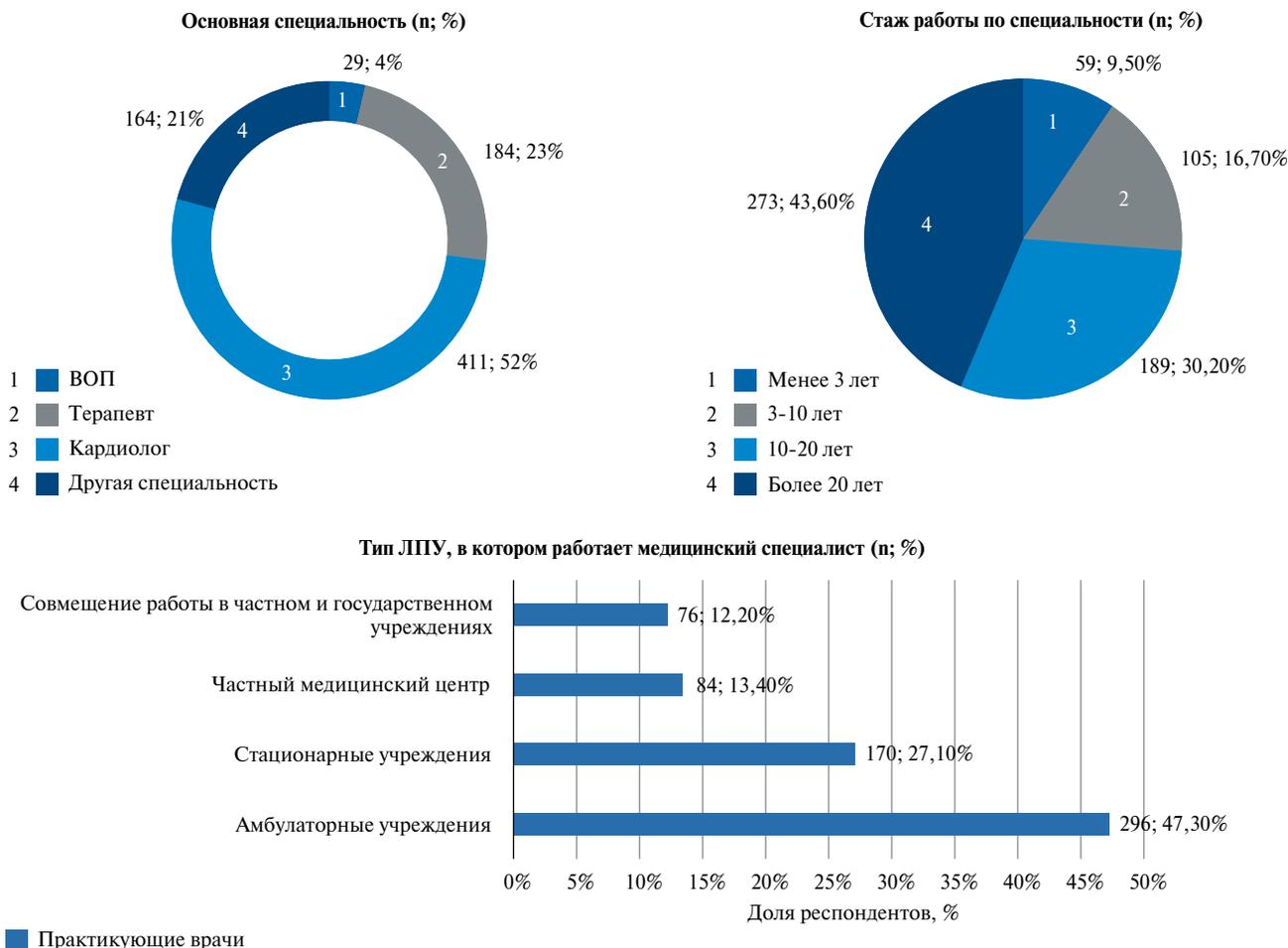
Доступность верификации субклинического атеросклероза при помощи ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий оценена всеми респондентами на относительно удовлетворительном уровне (рис. 3), однако большинство участников опроса отметило трудности в направлении пациентов на исследование индекса коронарного кальция (доступность исследования <20% — 497 (79,4%) врачей, 89 (71,8%) руководителей МО, 38 (79,2%) ГВС) и компьютерной томографии-ангиографии (доступность исследования <20% — 438 (70,0%) врачей, 88 (71,0%) руководителей МО, 41 (85,4%) ГВС).

#### Стратификация сердечно-сосудистого риска и скрининг семейной гиперхолестеринемии

Отмечено <50% пациентов с сердечно-сосудистой патологией, обращающихся на консультативный прием, которым проводится стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) (рис. 4).

Только 63 (10,1%) врача проводят скрининг гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХС) при наличии анамнестических и лабораторных данных (выполнение для более чем 90% пациентов) и лишь 53 (8,4%) врача используют диагностические критерии Голландских липидных клиник (DLCN).

При проведении стратификации ССР по шкале SCORE врачи чаще выявляют пациентов умеренно- и высокого ССР (табл. 1). Указана существенная



**Рис. 2.** Сведения о специализации, рабочем стаже, типе лечебно-профилактического учреждения, в котором работают клиницисты.  
**Сокращения:** ВОП — врач общей практики, ЛПУ — лечено-профилактическое учреждение.

**Таблица 1**

**Распределение пациентов с сердечно-сосудистой патологией по категориям ССР, которым определен ХС ЛНП с указанием количества лиц, у которых он превышает целевой уровень и достигших целевого значения**

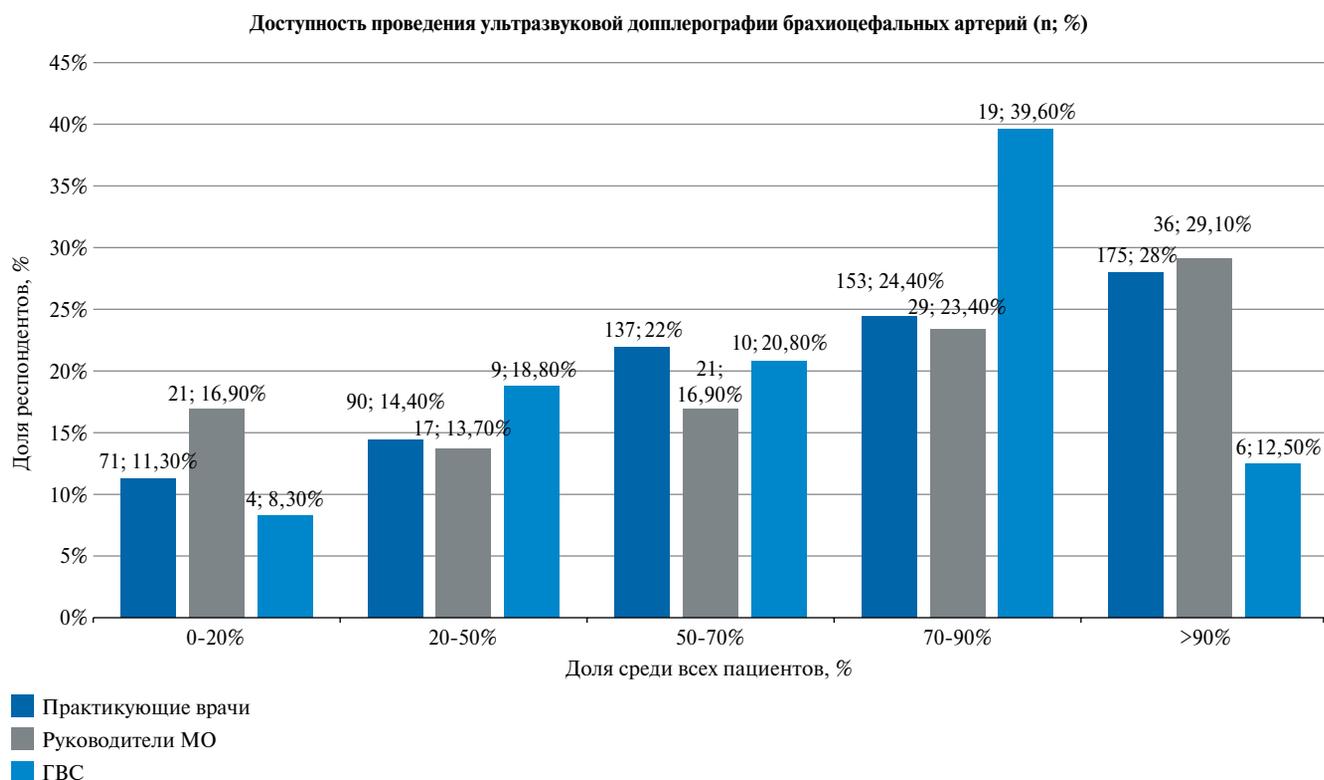
Критерий	Пациенты низкого ССР	Пациенты умеренного ССР	Пациенты высокого ССР	Пациенты очень высокого ССР
Распределение пациентов по категориям ССР, n	242 069	770 164	1 390 542	276 946
Количество пациентов, которым определен уровень ХС ЛНП, n (%)	177 139 (73,2%)	741 795 (96,3%)	1 333 266 (95,9%)	255 637 (92,3%)
Количество пациентов, у которых ХС ЛНП выше целевых значений, n (%)	56 840 (32,0%)	538 452 (72,6%)	1 251 794 (93,9%)	209 735 (82,0%)
Количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, n (%)	40 820 (23,0%)	319 642 (43,1%)	694 488 (52,1%)	145 039 (56,7%)

**Сокращения:** ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

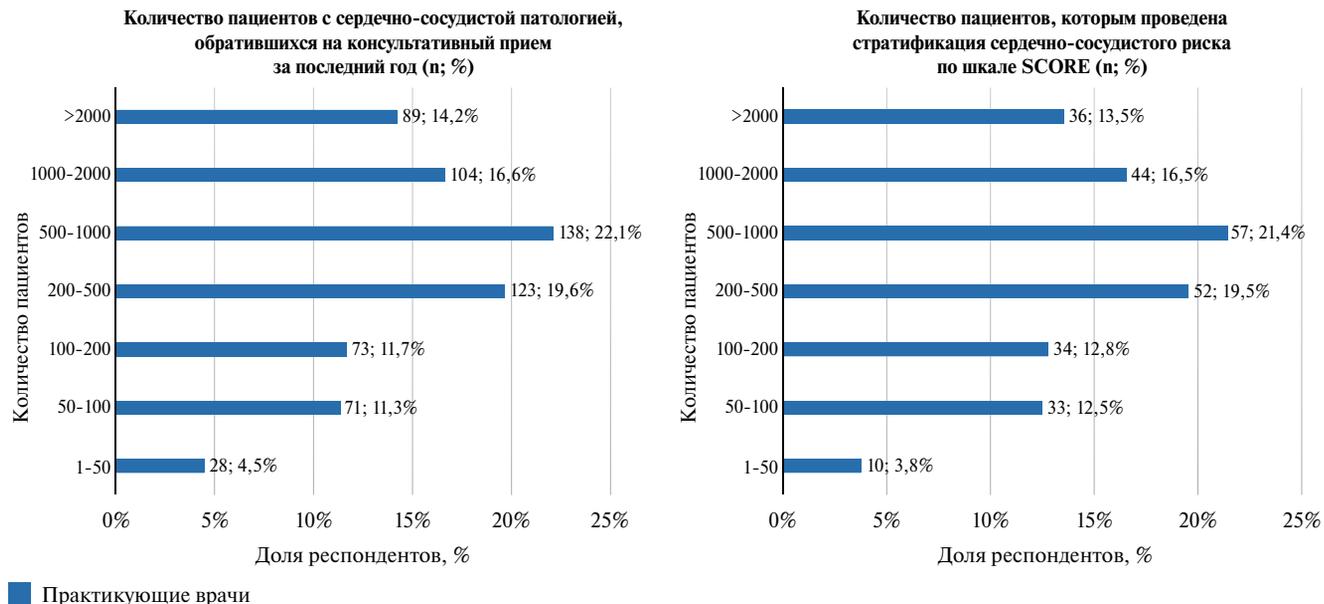
пропорция пациентов с оценкой ХС ЛНП вне зависимости от ССР. Среди пациентов, которым был определен уровень ХС ЛНП, превышение показателя по отношению к установленным целевым значениям для каждой категории ССР отмечено более чем у 50% пациентов в группе умеренного, высокого и очень высокого ССР. Тем не менее 52,1% пациентов высокого и 56,7% пациентов очень высокого ССР имеют целевой уровень ХС ЛНП.

**Достижение целевых уровней атерогенных липидов**

Ежеквартальный мониторинг доли пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП в рамках диспансерного наблюдения, проводят 44 (35,5%) руководителя МО и 17 (35,4%) ГВС. Также 1 раз в квартал 51 (41,1%) руководитель МО и 19 (39,6%) ГВС осуществляют анализ назначения оптимальной ГЛТ в соответствии с клиническими рекомендациями.



**Рис. 3.** Доступность проведения ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий.  
**Сокращения:** ГВС — главные внештатные специалисты, МО — медицинские организации.

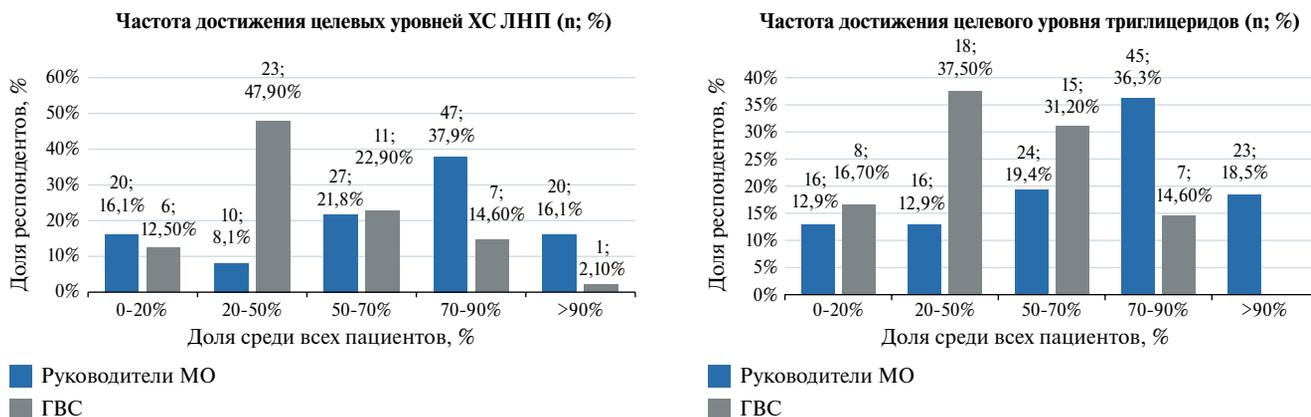


**Рис. 4.** Количество пациентов с сердечно-сосудистой патологией, обратившихся на консультативный прием за последний год, которым была проведена стратификация ССР по шкале SCORE.

Выявлено расхождение в частоте достижения целевых уровней атерогенных липидов: достижение более чем у 90% пациентов отмечено 20 (16,1%) руководителями МО по ХС ЛНП и 23 (18,5%) по ТГ, что разнится с данными ГВС, которые указывают на

весьма низкую частоту достижения целевых значений (1 (2,1%) по ХС ЛНП и 0 (0%) по ТГ) (рис. 5).

Коррекцию уровня ТГ после достижения целевого значения ХС ЛНП считают важным 501 (80,0%) врач, однако 90 (14,4%) отметили некоторые опасения



**Рис. 5.** Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП и ТГ.  
**Сокращения:** ГВС — главные внештатные специалисты, МО — медицинские организации, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.



**Рис. 6.** Отношение респондентов к появлению фиксированной комбинированной терапии для коррекции дислипидемии.  
**Сокращения:** ГВС — главные внештатные специалисты, МО — медицинские организации.

в отношении применения комбинированной терапии статинами и фибратами. Коррекцию гипертриглицеридемии не считают важным компонентом ГЛТ 35 (5,6%) врачей.

**Назначение и применение ГЛТ**

Терапию статинами пациентам высокого и очень высокого ССР 383 (61,2%) врача назначают с высоких доз, однако 163 (26,0%) врача инициируют терапию с низко-умеренных доз, считая, что их будет достаточно для достижения цели или мотивируют возможными проблемами непереносимости — 67 (10,7%) врачей.

Появление фиксированной комбинированной терапии для коррекции дислипидемии положительно вос-

принято 374 (59,7%) врачами, 52 (42,0%) руководителями МО и 17 (35,4%) ГВС (рис. 6), однако 132 (21,1%) врача, 38 (30,7%) руководителей МО и 20 (41,7%) ГВС отметили отсутствие возможности получения данной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО).

Наиболее частым барьером для регулярного приема ГЛТ и достижения целевых значений ХС ЛНП отмечено отсутствие осознанной необходимости лечения дислипидемии у пациентов (рис. 7).

Одним из самых частых барьеров для регулярного приема ГЛТ и достижения целевого уровня ТГ 60 (48,4%) руководителей МО считают отсутствие осознанной необходимости лечения гипертриглице-

Наиболее частые барьеры для регулярного приема ГЛТ и достижения целевых значений ХС ЛНП, (n; %)

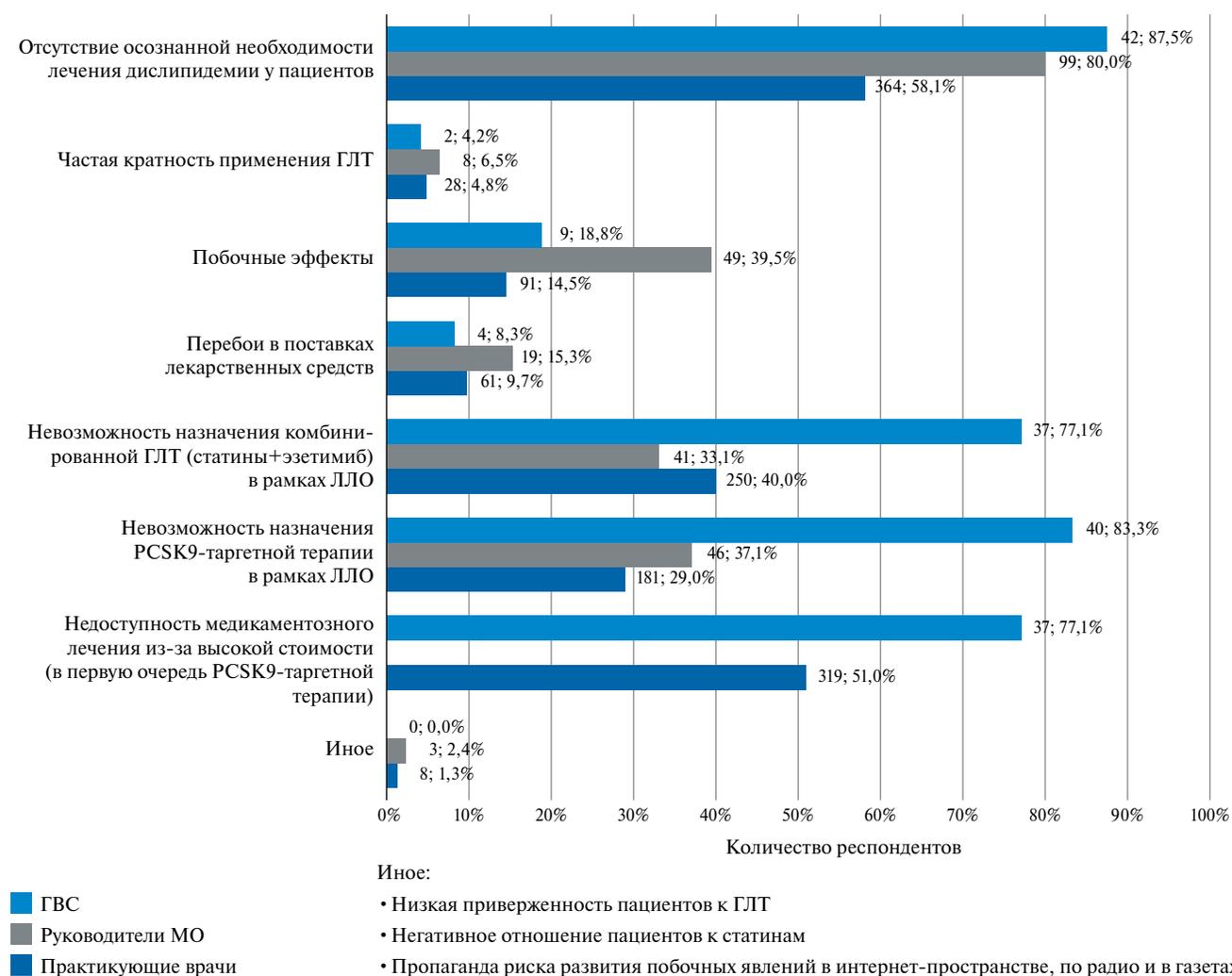


Рис. 7. Барьеры для регулярного приема ГЛТ и достижения целевых значений ХС ЛНП.

**Сокращения:** ГЛТ — гиплипидемическая терапия, ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение, МО — медицинские организации, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

ридемии у пациентов. У 27 (56,3%) ГВС иное мнение: в первую очередь это связано с невозможностью назначения комбинированной ГЛТ в рамках ЛЛО.

Одним из ключевых барьеров для назначения PCSK9-таргетной терапии указана высокая стоимость препаратов (рис. 8).

#### Побочные явления ГЛТ

Повышение АЛТ/аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН) 383 (61,2%) врача обозначили редким явлением. Повышение АЛТ/АСТ менее чем в 3 раза от ВГН также указано, как нечастое явление — 272 (43,5%) врача. Повышение КФК более чем в 4 раза от ВГН регистрируется редко (274 (43,8%) врача), также как и повышение КФК менее чем в 4 раза от ВГН при наличии жалоб на мышечные боли (367 (58,6%) врачей).

### Организационный блок

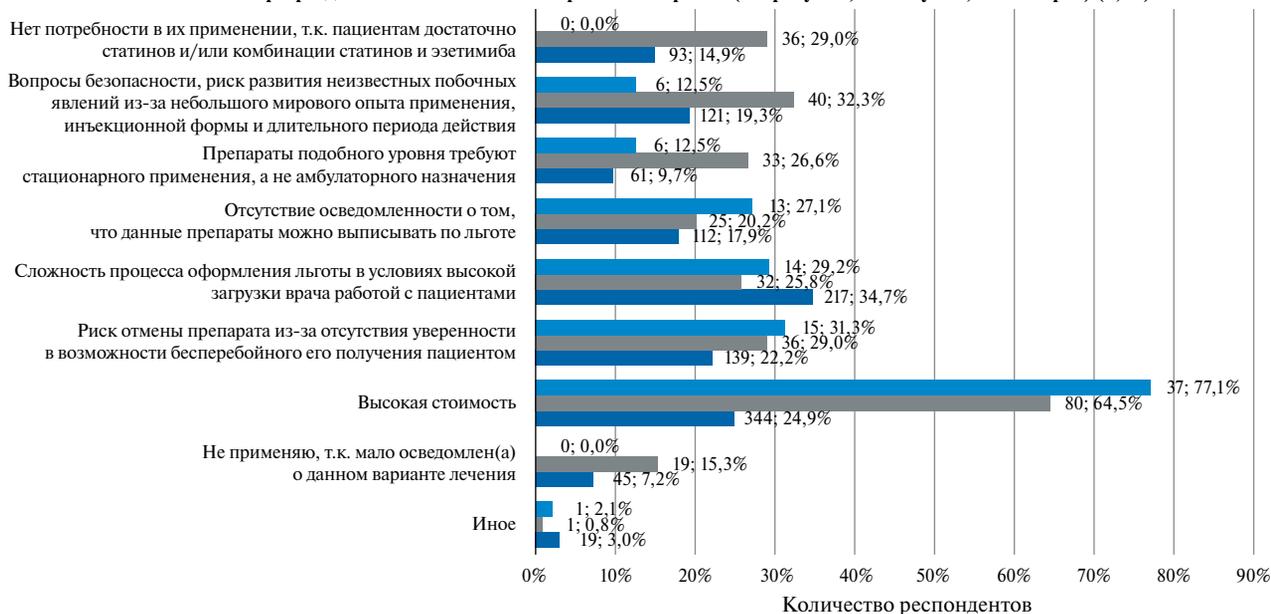
#### Каналы финансирования для получения ГЛТ

Основным каналом получения терапии ингибиторами PCSK9 276 (44,1%) врачей и 43 (34,7%) руководителей МО обозначили личные средства пациентов, в то время как 19 (39,6%) ГВС считают, что получение данной терапии осуществляется в основном законченным случаем лечения по клинико-статистическим группам (КСГ) (табл. 2).

#### ЛЛО

Пул пациентов, получающих льготную ГЛТ по решению врачебной комиссии, 44 (35,5%) руководителей МО и 21 (43,8%) ГВС указали как небольшой (рис. 9), что также справедливо для инновационной ГЛТ в рамках договоров пожертвований, научных и клинических протоколов (116 (93,6%) руководителей МО и 40 (83,3%) ГВС).

**Наиболее частые барьеры для назначения PCSK9-таргетной терапии (алирокумаб, эволокумаб, инклисиран) (n; %)**



Иное:

- Отсутствие в аптеках, стационарах
- Невозможность получения в рамках ЛЛО
- При наличии ЛЛО отсутствует препарат
- Отсутствие возможности назначения терапии пациентам высокого и очень высокого ССР
- Отсутствие компетенций для назначения терапии

■ ГВС  
 ■ Руководители МО  
 ■ Практикующие врачи

**Рис. 8.** Барьеры для назначения PCSK9-таргетной терапии (алирокумаб, эволокумаб, инклисиран).

**Сокращения:** ГВС — главные внештатные специалисты, ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение, МО — медицинские организации, ССР — сердечно-сосудистый риск, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

**Таблица 2**

**Каналы финансирования, используемые для получения терапии ингибиторами PCSK9**

Вариант ответа (возможен выбор нескольких ответов)	Практикующие врачи	Руководители МО	ГВС
Региональные программы/региональная льгота, n (%)	179 (28,6%)	30 (24,2%)	7 (14,6%)
Федеральная льгота, n (%)	139 (22,2%)	26 (21,0%)	9 (18,8%)
КСГ, n (%)	48 (7,6%)	5 (4,0%)	19 (39,6%)
Из личных средств пациента, n (%)	276 (44,1%)	43 (34,7%)	11 (23,0%)
Иное, n (%)	51 (8,1%)	20 (16,1%)	2 (4,1%)

**Сокращения:** ГВС — главные внештатные специалисты, КСГ — клиничко-статистическая группа заболеваний, МО — медицинские организации.

Подавляющее большинство участников опроса (536 (85,6%) врачей, 113 (91,1%) руководителей МО, 46 (95,8%) ГВС) согласилось, что включение инновационной терапии в программу ЛЛО улучшит ситуацию в достижении целевых уровней ХС ЛНП.

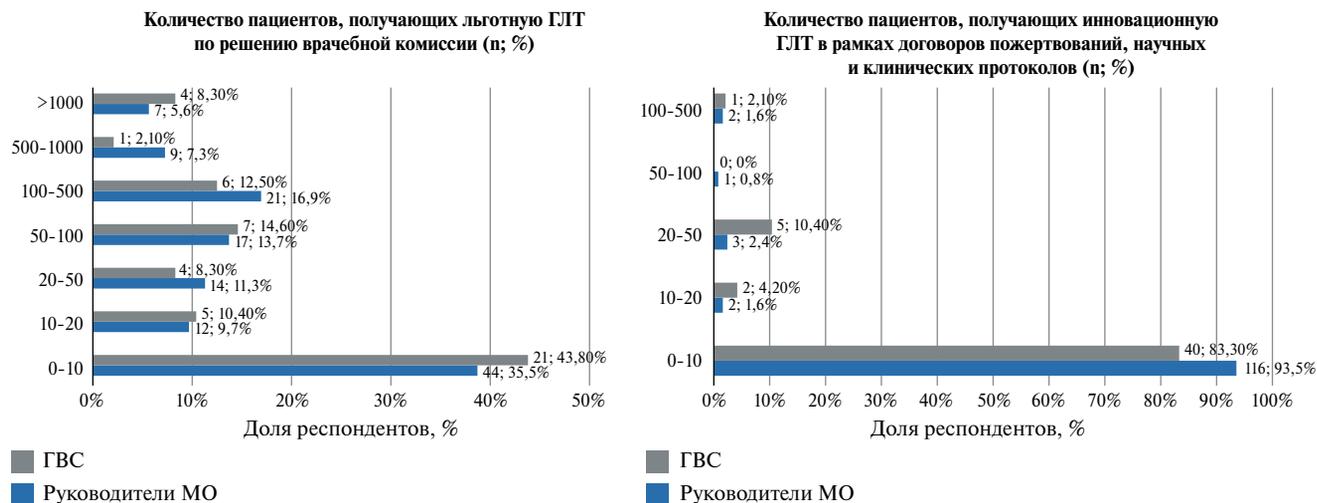
**Создание и функционирование липидных центров**

Важным созданием липидного кабинета/центра считают 104 (83,9%) руководителя МО и 42 (87,5%) ГВС, однако лишь 15 (12,1%) руководителей МО и 21 (43,8%) ГВС обеспечивают их функционирование. Ключевая проблема для формирования функционального подразделения — отсутствие средств (89 (71,8%) руководителей МО и 21 (43,8%) ГВС). По этой же причине лимитировано проведение генети-

ческого и каскадного скрининга (90 (72,5%) руководителей МО и 32 (66,6%) ГВС).

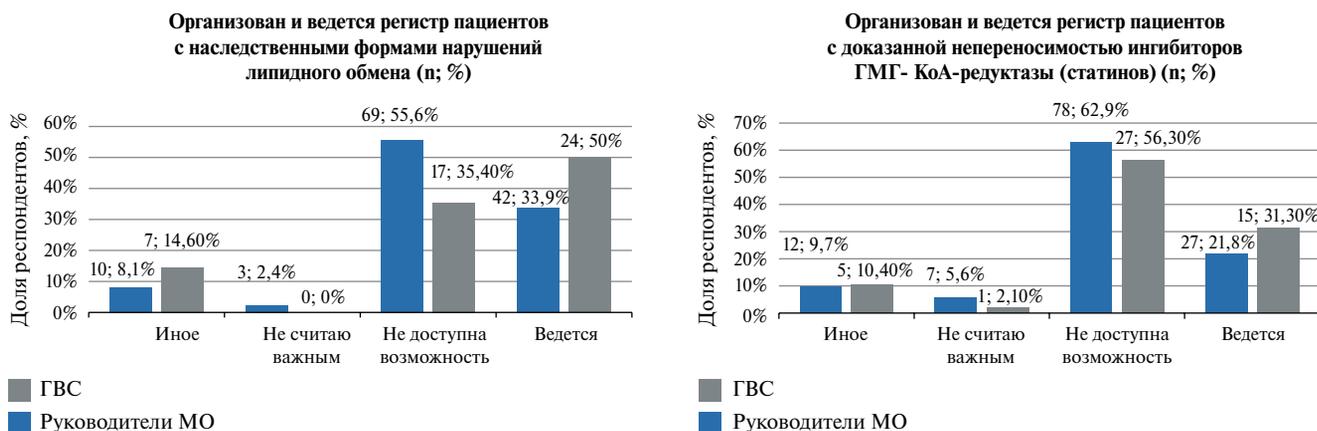
Ведение регистра пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена организовано 24 (50,0%) ГВС (рис. 10). При этом 17 (35,4%) ГВС и 69 (55,6%) руководителей МО указали на отсутствие возможностей для его ведения. По этой же причине ограничено ведение регистра пациентов с доказанной непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) (78 (62,9%) руководителей МО и 27 (56,3%) ГВС).

Положительно отвечают о ведении регистра пациентов экстремально высокого ССР 87 (70,2%) руководителей МО, что не согласуется с данными от



**Рис. 9.** Количество пациентов, получающих льготную ГЛТ по решению врачебной комиссии, а также получающих инновационную ГЛТ в рамках договоров пожертвований, научных и клинических протоколов.

**Сокращения:** ГВС — главные внештатные специалисты, ГЛТ — гиплипидемическая терапия, МО — медицинские организации.



- Иное:**
- Не организован
  - В процесс разработки
  - Будет формироваться в новой РМИС
  - Отсутствует программное обеспечение
  - Нет времени на ведение регистра из-за высокой загруженности врача отчетной документацией
  - Пациенты сразу направляются в стационары второго и третьего уровня
  - Не ведется в связи с отсутствием возможностей для верификации диагноза

**Рис. 10.** Организация и ведение регистра пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена и пациентов с доказанной непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

**Сокращения:** ГВС — главные внештатные специалисты, МО — медицинские организации.

23 (47,9%) ГВС, по ответам которых отмечено отсутствие возможности для его ведения.

**Консультативная поддержка**

Активно используют телемедицинские технологии по типу "врач-врач" в случае сложных клинических ситуаций 87 (70,2%) руководителей МО и 41 (85,4%) ГВС. Тем не менее некоторыми участниками опроса обозначено наличие организационных трудностей

(27 (21,8%) руководителей МО и 6 (12,5%) ГВС). Один раз в год обозначено привлечение ведущих экспертов в липидологии к разбору сложных клинических случаев 38 (30,6%) руководителями МО, что частично согласуется с данными 7 (14,6%) ГВС. В числе 35 (28,2%) руководителей МО и 17 (35,4%) ГВС, указавших иные варианты ответа, получена информация об отсутствии необходимости привле-

чения или указано изначальное перенаправление пациентов в стационары второго и третьего уровня.

### Образовательный блок

Ежеквартальное проведение образовательных мероприятий для врачей указали 47 (38,0%) руководителей МО и 16 (33,3%) ГВС, более частое проведение (ежемесячно и еженедельно) указано меньшей долей респондентов (22 (17,7%) и 10 (8,0%) руководителей МО, соответственно; 11 (23,0%) и 4 (8,3%) ГВС, соответственно).

Важным внедрение обучающих программ для пациентов считают 96 (77,4%) руководителей МО и 39 (81,3%) ГВС и стараются обеспечить их проведение, однако 19 (15,3%) руководителей МО не считают это важным, т.к. уверены в отсутствии заинтересованности пациентов. Отсутствие средств и дефицит кадров для их реализации отметили 9 (7,2%) руководителей МО и 9 (18,7%) ГВС.

### Обсуждение

Успешное внедрение клинических рекомендаций в повседневную практику зависит от многочисленных факторов. В первую очередь необходимо определить целевую группу лиц, использующих их в своей деятельности, в связи с чем в нашем исследовании было предусмотрено получение позиции от различных участников здравоохранения, чтобы обеспечить многоуровневый взгляд на проблему внедрения основных принципов клинических рекомендаций в рутинную практику. Выявленные барьеры коснулись нескольких областей.

Практически отсутствует возможность определения липопротеида (а), являющегося значимым фактором риска различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4], исследование которого необходимо выполнить хотя бы раз в жизни у любого взрослого [3]. Другим немаловажным диагностическим этапом является инструментальное обследование пациентов. Всеми респондентами отмечен низкий уровень доступности направления пациентов на исследование индекса коронарного кальция и компьютерной томографии-ангиографии, что также продемонстрировано в исследовании Pang J, et al. [5]. Исследование индекса коронарного кальция позволяет в сомнительных случаях провести рестратификацию риска и выбрать оптимальную тактику ведения пациента [6].

Одним из фундаментальных этапов клинической оценки пациента является стратификация ССР. Своевременная оценка риска имеет важное прогностическое значение. Исходя из полученных данных от практикующих врачей, стратификация ССР из числа пациентов, обратившихся на консультативный прием в связи с сердечно-сосудистой патологией, находится на неудовлетворительном уровне. Наши результаты согласуются с данными исследования

Sposito AC, et al. [7], которые проанализировали частоту проведения оценки ССР при первичной профилактике ССЗ. Опрос 2056 врачей (47,0% кардиологов, 42,0% врачей общей практики и 11,0% эндокринологов) из различных стран Европы, Северной и Южной Америки, показал, что 52,0% респондентов не оценивают абсолютный ССР, соответственно, с меньшей вероятностью определяют потребность в назначении необходимой ГЛТ. Несвоевременное определение категории ССР может вносить вклад в глобальное бремя ССЗ, в связи с чем реализация мероприятий, направленных на повышение частоты оценки ССР, может предотвратить развитие АССЗ.

Стратификация ССР позволяет не только определить группу риска, но и заподозрить наличие тяжелой формы нарушений липидного обмена, как гетерозиготная СГХС, обуславливающая высокий риск развития преждевременных АССЗ. В нашем исследовании получены данные о редком использовании диагностических критериев Голландских липидных клиник среди пациентов с клиническими признаками СГХС, что соотносится с ранее опубликованными данными [5]. Причины несвоевременной идентификации пациентов с СГХС и трудности в лечении многообразны в различных странах мира [8], и тем не менее имеют схожие проблемы. В частности, в исследовании, выполненном Jones LK, et al. [9], выявлены следующие барьеры: отсутствие сведений о существовании данной нозологии, значительная загруженность врачей, отсутствие достаточных доказательств в поддержку некоторых методов диагностики, в частности, генетического скрининга, а также его стоимость, сложности в убеждении пациентов в необходимости приема рекомендованной терапии, недостаточная информированность об инновационных видах лечения. Для того, чтобы преодолеть выявленные барьеры, было предложено усиление образовательного компонента и определение группы лиц в локальных учреждениях здравоохранения, которые будут способствовать повышению уровня информированности всех специалистов, осуществляющих деятельность в МО [10].

Одной из наиболее уязвимых областей липидологии является контроль и достижение целевых значений уровня атерогенных липидов. Полученные нами данные демонстрируют весьма неоднозначные результаты: практикующие врачи указывают на относительно удовлетворительный уровень частоты достижения целевых значений ХС ЛНП — особенно неубедительно это выглядит в категории пациентов высокого и очень высокого риска, исходя из результатов ранее опубликованных исследований [11-13]. Приведенная оценка руководителей МО и ГВС в большей степени согласуется с трудностями достижения целевых уровней атерогенных липидов по литературным данным [12, 14]. В частности, проведен-

Практические аспекты	Поддержка клиницистов	Обучение и образование заинтересованных сторон	Использование финансовых стратегий	Вовлечение потребителей
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активно выявлять пациентов с дислипидемией на этапе диспансеризации</li> <li>• Организовать работу липидных кабинетов/центров</li> <li>• Обеспечить доступность проведения генетического тестирования</li> <li>• Улучшить возможность получения инновационной гиполипидемической терапии</li> <li>• Включить розувастатин, эзетимиб, фенофибрат в перечень льготного лекарственного обеспечения</li> <li>• Добавить фиксированные комбинации и инновационные препараты в программу льготного лекарственного обеспечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снизить нагрузку на врача</li> <li>• Передать полномочия отдельному специалисту в оформлении документов на получение пациентами льготного лекарственного обеспечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечить проведение образовательных школ для пациентов в отношении приверженности гиполипидемической терапии и достижение целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов</li> <li>• Организовать проведение образовательных мероприятий в области липидологии для представителей иных клинических специальностей (эндокринологов, гастроэнтерологов, неврологов)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Урегулировать ценообразование на гиполипидемическую терапию, в том числе на инновационную терапию</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пропагандировать в средствах массовой информации данные о необходимости диагностики, лечения и мониторинга дислипидемии</li> </ul>

Рис. 11. Общий ряд предложений от респондентов по оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена.

ный анонимный опрос медицинских специалистов (n=1033) [15] показал, что 31,8% респондентов считает, что заданный целевой уровень ХС ЛНП для категории пациентов очень высокого ССР, несомненно, имеет научную обоснованность, и тем не менее должен учитывать локальные ресурсные возможности для достижения поставленной цели, а 22,4% сочли указанную цель лечения очень амбициозной и сложной для достижения. Конечно, проблема достижения целевых уровней ХС ЛНП является многофакторной и не зависит только от конкретного звена. В связи с этим определение стратегий, направленных на устранение бремени нецелевых значений ХС ЛНП, может быть решено при активном участии всех заинтересованных сторон: как пациентов и их родственников, так и представителей здравоохранения. Помимо этого, по мнению участников нашего исследования, включение инновационной терапии в программу ЛЛО улучшит ситуацию в достижении целевых уровней ХС ЛНП и предотвратит развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Достижение целевых значений атерогенных липидов также связано со своевременной инициацией оптимальной ГЛТ. Нет сомнений в преимуществах применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), эзетимиба и ингибиторов PCSK9, имеющих большую доказательную базу [16-19]. Тем не менее, по мнению всех участников анкетирования, одним из ключевых барьеров для регулярного приема ГЛТ и достижения целевого уровня ХС ЛНП является отсутствие осознанной необходимости лечения дислипидемии у пациентов. В отношении наиболее частых барьеров для регулярного приема ГЛТ и достижения целевых значений ТГ мнения респондентов расходятся: так, по мнению руководителей МО, ключевой барьер — отсутствие осознанной необходимости лечения гипертриглицеридемии, что различается с видением ГВС, которые выделяют невозможность назначения комбинированной ГЛТ в рамках ЛЛО. Одним из ключевых барьеров для назначения PCSK9-таргетной терапии указана высокая стоимость препаратов. Несомненно, перечень барьеров достаточно

широк. Как и в проведенном интервью врачей общей практики [20], отмечены трудности в верификации категории ССР и определению группы пациентов, которым показана инициация терапии статинами, а также стоимость лечения и приверженность терапии. Таким образом, выявление барьеров на пути применения оптимальной ГЛТ во многом зависит от локальных условий осуществления практической деятельности, уровня осознанности пациентов, а также финансовой составляющей.

Для повышения уровня приверженности приему ГЛТ очевидным является использование фиксированных комбинаций [21]. Возможность появления фиксированной комбинированной терапии для коррекции дислипидемии положительно расценена практически всеми участниками опроса. Тем не менее, несмотря на все положительные стороны, часть респондентов выразила мнение об отсутствии возможности получения данной терапии в рамках ЛЛО.

Консультативно-диагностическая помощь пациентам с нарушениями липидного обмена, в т.ч. с наследственными формами, может быть обеспечена в рамках функционирования липидного кабинета/центра. По результатам нашего исследования, создание данной структуры в первую очередь затруднено ввиду финансовых сложностей, по этой же причине лимитировано выполнение углубленного обследования пациентов с тяжелой дислипидемией. Возможность направления пациентов кардиологами и врачами первичного звена в локальные липидные центры [10] обеспечивает углубленное обследование пациентов с дислипидемией, гипертриглицеридемией и СГХС, упрощает процесс назначения инновационной терапии, способствует быстрому и эффективному снижению уровня атерогенных липидов, а также своевременному проведению каскадного скрининга.

Полученные в ходе анкетирования комментарии и предложения от респондентов по оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена были систематизированы и представлены нами в соответствии с перечнем стратегий улучшений внедрения и реализации клинических рекомендаций в повседневную медицинскую практику, изложенных экспертами в документе "Expert Recommendation for Implementation Change" [22]. В первую очередь приведен ряд предложений, высказанных всеми участниками анкетирования (рис. 11).

Непосредственно от практикующих врачей указан отдельный ряд предложений:

1. Интерактивная помощь: создать электронные реестры пациентов, вводить данные о назначенной ГЛТ и её соблюдении; внедрить систему поддержки принятия решений; обеспечить дистанционное взаимодействие по типу "врач-пациент".

2. Поддержка клиницистов: увеличить время амбулаторного приема, убрать ограничение на крат-

ность выполнения липидограммы, улучшить доступность методов диагностики субклинического атеросклероза.

3. Практические аспекты: определять липопротеид (а), улучшить доступность и упростить порядок получения инновационной терапии в рамках КСГ, увеличить количество тарифов Федерального фонда обязательного медицинского страхования.

4. Финансовая поддержка: увеличить финансирование на диагностику и лечение пациентов с дислипидемией.

5. Доступность ЛЛО: упростить алгоритм получения ЛЛО.

6. Вовлечение потребителей: использовать СМИ. Руководители МО отметили важность устранения кадрового дефицита, увеличения финансирования и повышения доступности комбинированных гиполлипидемических препаратов.

Непосредственно от ГВС был приведен ряд предложений по следующим сегментам:

1. Интерактивная помощь: обеспечить дистанционное взаимодействие с липидологом по типу "врач-врач".

2. Практические аспекты: активно осуществлять каскадный скрининг, увеличить КСГ для возможности лечения пациентов по ОМС.

3. Финансовая поддержка: увеличить финансирование на диагностику и лечение пациентов с дислипидемией, изменить тарифы КСГ.

4. Доступность ЛЛО: обеспечить доступность ЛЛО для всех категорий граждан.

**Ограничения исследования.** При интерпретации полученных нами результатов стоит учитывать несколько ограничений. Во-первых, добровольный характер анонимного анкетирования предполагает высокую вероятность участия заинтересованных лиц в проблеме ведения пациентов с нарушениями липидного обмена, что напрямую может влиять на полученные результаты исследования. Во-вторых, в проведенном исследовании предполагалось изучение барьеров (в т.ч. по выполнению критериев качества оказания медицинской помощи), но не проводилась экспертиза качества оказания медицинской помощи по медицинской документации, что также влияет на предоставляемые респондентами данные. В-третьих, в исследовании не было учтено мнение пациентов, которые могли бы прокомментировать барьеры и факторы, препятствующие диагностике и лечению дислипидемии. Тем не менее трёхуровневая оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена позволила выявить зоны расхождения взглядов медицинских специалистов на барьеры в ведении пациентов с дислипидемией. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в качестве входных данных для углубленного анализа барьеров

внедрения ключевых положений клинических рекомендаций в локальных условиях и предоставить информацию о потенциальных мерах, необходимых для улучшения соблюдения ключевых позиций.

### Заключение

Выявлен широкий спектр разнообразных барьеров, потенциально препятствующих всестороннему следованию клиническим рекомендациям в реальной клинической практике. На основании полученных результатов в рамках второго этапа имплементаци-

онного исследования будут определены и внедрены стратегии, направленные на ликвидацию выявленных барьеров.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено при поддержке ООО "Новартис Фарма". Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования и содержание рукописи.

### Литература/References

- Song Y, Ballesteros M, Li J, et al. Current practices and challenges in adaptation of clinical guidelines: a qualitative study based on semistructured interviews. *BMJ Open*. 2021;11(12):e053587. doi:10.1136/bmjopen-2021-053587.
- Usova EI, Alieva AS, Zvartau NE, Shlyakhto EV. Rationale for implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5717. (In Russ.) Усова Е.И., Алиева А.С., Звартан Н.Э., Шлякто Е.В. Обоснование проведения имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5717. doi:10.15829/1560-4071-2023-5717. EDN ERCEO.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):101-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):101-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-101-108
- Pang J, Chan DC, Hu M, et al. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the "Ten Countries Study". *J Clin Lipidol*. 2019;13(2):287-300. doi:10.1016/j.jacl.2019.01.009.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):221-30. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.029.
- Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, et al. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1171-8. doi:10.1185/03007990902846423.
- Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries — the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
- Jones LK, Sturm AC, Seaton TL, et al. Barriers, facilitators, and solutions to familial hypercholesterolemia treatment. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244193. doi:10.1371/journal.pone.0244193.
- Jones LK, McMinn M, Kann D, et al. Evaluation of a multidisciplinary lipid clinic to improve the care of individuals with severe lipid conditions: a RE-AIM framework analysis. *Implement Sci Commun*. 2021;2(1):32. doi:10.1186/s43058-021-00135-8.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe — Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study. *Atheroscler Plus*. 2021;43:24-30. doi:10.1016/j.athplu.2021.08.003.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;zwaa047. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register "PROFILE" Data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):73-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(1):73-8. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-02.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
- Koskinas KC, Catapano AL, Baigent C, et al. Current perceptions and practices in lipid management: results of a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28(18):2030-7. doi:10.1093/eurjpc/zwaa156.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
- Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and the implementation of coronary heart disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(494):684-9.
- Resolution of the National Scientific Council of Experts. Actual questions of intensification of lipid-lowering therapy. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(1):64-70. (In Russ.) Резолюция Национального научного совета экспертов. Актуальные вопросы интенсификации гиплипидемической терапии. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2022;(1):64-70.
- Powell BJ, Waltz TJ, Chinman MJ, et al. A refined compilation of implementation strategies: results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) project. *Implement Sci*. 2015;10:21. doi:10.1186/s13012-015-0209-1.

## Внегоспитальная остановка сердца: оценка статуса проблемы и определение приоритетных направлений совершенствования оказания помощи по данным Крымского регистра за 2020-2022гг

Биркун А. А.<sup>1,2</sup>, Фролова Л. П.<sup>2</sup>, Буглак Г. Н.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить на региональном уровне эпидемиологические особенности внегоспитальной остановки сердца (ВГОС), процесс и результативность оказания помощи при ВГОС и определить приоритетные направления совершенствования оказания помощи.

**Материал и методы.** Выполнен анализ данных "Крымского регистра случаев внегоспитальной остановки кровообращения и сердечно-легочной реанимации". Хронологический охват исследования: 2020-2022гг. Аналитическую выборку составили все случаи ВГОС, развившейся до прибытия скорой медицинской помощи (СМП) к пострадавшему, с предпринятой сердечно-легочной реанимацией (СЛР).

**Результаты.** Из 356 случаев ВГОС, наступившей до прибытия СМП к пострадавшему, с предпринятой СЛР (2020г — 141 случай, 2021г — 103, 2022г — 112) в 65,2% случаев (n=232) остановка сердца развилась у мужчин, в 64,0% (228) у жителей городов, в 70,2% (250) в частных домах или квартирах. Средний возраст пострадавших составил 59 лет (медиана 62 года). Причиной 89,6% случаев ВГОС (n=319) явились заболевания, 3,9% (14) — утопление, 2,8% (10) — травма, 2,0% (7) — асфиксия, 1,1% (4) — отравление, 0,6% (2) — электротравма. Выжили 7,3% (n=26) пострадавших. Очевидцы предпринимали попытки СЛР до прибытия СМП в 27,2% (n=97) случаях, сопровождавшихся проведением СЛР очевидцами, специалисты СМП в 2,5 раза чаще, чем в случаях неоказания первой помощи (ПП), регистрировали у пострадавших на первичной электрокардиограмме потенциально дефибрилируемый ритм (19,6% и 7,7%, соответственно; p=0,001), в 2,2 раза чаще выполняли дефибрилляцию (22,7% и 10,4%, соответственно; p=0,003). При выполнении дефибрилляции доля выживших была в 3,9 раза выше, чем при отсутствии дефибрилляции (20,4% и 5,2%, соответственно; p=0,001).

**Заключение.** Проведение СЛР очевидцами ВГОС повышает вероятность успеха реанимационных мероприятий, предпринимаемых специалистами СМП. Однако очевидцы редко оказывают ПП, что обуславливает высокую летальность пострадавших. Для снижения летальности при ВГОС основные организационные усилия следует сосредоточить на разработке, внедрении и нормативно-правовом сопровождении мер, направленных на вовлечение популяции в процесс оказания ПП, включая регулярное массовое обучение населения СЛР и широкую популяризацию ПП, дистанционное предоставление инструкций по СЛР диспетчерами экстренных служб необученным очевидцам случаев ВГОС и обеспечение доступности автоматических наружных дефибрилляторов.

**Ключевые слова:** летальность, остановка кровообращения, остановка сердца, первая помощь, сердечно-легочная реанимация, скорая медицинская помощь, СЛР.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Институт Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь; <sup>2</sup>ГБУЗ Республики Крым Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи, Симферополь, Россия.

Биркун А. А.\* — д.м.н., доцент; доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-2789-9760, Фролова Л. П. — зав. учебно-тренировочным отделом, ORCID: 0000-0003-3052-2558, Буглак Г. Н. — исполняющий обязанности директора, руководитель службы скорой медицинской помощи Республики Крым, ORCID: 0000-0002-4910-9918.

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

ВГОС — внегоспитальная остановка сердца, ГБУЗ РК "КРЦМКиСМП" — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым "Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи", МКР — межквартирный размах, ПП — первая помощь, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СМП — скорая медицинская помощь, СО — стандартное отклонение, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 17.07.2023

Рецензия получена 25.08.2023

Принята к публикации 23.09.2023



**Для цитирования:** Биркун А. А., Фролова Л. П., Буглак Г. Н. Внегоспитальная остановка сердца: оценка статуса проблемы и определение приоритетных направлений совершенствования оказания помощи по данным Крымского регистра за 2020-2022гг. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5530. doi:10.15829/1560-4071-2024-5530. EDN PLEASF

## Out-of-hospital cardiac arrest: assessing the problem status and identifying priority areas for improving the care provision. Data from the 2020-2022 Crimean registry

Birkun A. A.<sup>1,2</sup>, Frolova L. P.<sup>2</sup>, Buglak G. N.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the regional epidemiological characteristics of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA), the process and effectiveness of care for OHCA, and identify priority areas for improving the care provision.

**Material and methods.** An analysis of the data from the "Crimean registry of cases of OHCA and cardiopulmonary resuscitation" was performed. The study used data from 2020 to 2022. The analytical sample consisted of all OHCA cases developed before the ambulance arrival, followed by cardiopulmonary resuscitation (CPR).

**Results.** Of the 356 OHCA cases occurred before the ambulance arrival, followed by CPR (2020 — 141, 2021 — 103, 2022 — 112), in 65,2% of cases (n=232) cardiac arrest developed in men, in 64,0% (n=228) — in city residents,

70,2% (n=250) — in private houses or apartments. The mean age was 59 years (median 62 years). The cause of 89,6% of OHCA cases (n=319) was disease, 3,9% (n=14) — drowning, 2,8% (n=10) — trauma, 2,0% (n=7) — asphyxia, 1,1% (n=4) — toxicity, 0,6% (n=2) — electrical injury. In addition, 7,3% (n=26) of patients survived. Bystanders attempted CPR before ambulance arrived in 27,2% (n=97) of cases. In cases where CPR was performed by bystanders, ambulance specialists were 2,5 times more likely to register a potentially shockable rhythm on the primary electrocardiogram (19,6% and 7,7%, respectively; p=0,001), 2,2 times more often performed defibrillation (22,7% and 10,4%, respectively; p=0,003). When defibrillation was performed, the proportion of survivors was 3,9 times higher than without defibrillation (20,4% and 5,2%, respectively; p=0,001).

**Conclusion.** Conducting CPR by OHCA bystanders increases the success rate of CPR performed by ambulance team. However, bystanders rarely provide first aid, which causes a high mortality rate. To reduce mortality in OHCA, the attention should be focused on the development, implementation and regulatory support of measures aimed at involving the population in providing first aid. This should include regular population training in CPR, widespread popularization of first aid, remote provision of CPR instructions by emergency dispatchers to untrained OHCA bystanders and ensuring the availability of automated external defibrillators.

**Keywords:** mortality, circulatory arrest, cardiac arrest, first aid, cardiopulmonary resuscitation, emergency medical care, CPR.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>S. I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; <sup>2</sup>Crimean Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Simferopol, Russia.

Birkun A. A.\* ORCID: 0000-0002-2789-9760, Frolova L. P. ORCID: 0000-0003-3052-2558, Buglak G. N. ORCID: 0000-0002-4910-9918.

\*Corresponding author: birkunalexei@gmail.com

**Received:** 17.07.2023 **Revision Received:** 25.08.2023 **Accepted:** 23.09.2023

**For citation:** Birkun A. A., Frolova L. P., Buglak G. N. Out-of-hospital cardiac arrest: assessing the problem status and identifying priority areas for improving the care provision. Data from the 2020-2022 Crimean registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5530. doi:10.15829/1560-4071-2024-5530. EDN PLEASF

### Ключевые моменты

- Выполнен анализ случаев внегоспитальной остановки сердца (ВГОС), развившейся до прибытия скорой медицинской помощи к пострадавшему, с предпринятой сердечно-легочной реанимацией (СЛР).
- Проведение СЛР очевидцами остановки сердца повышает вероятность успеха реанимационных мероприятий, предпринимаемых специалистами скорой медицинской помощи. Однако очевидцы пытаются оказывать помощь не более чем в 27% случаев, что обуславливает высокую летальность пострадавших.
- Для снижения летальности при ВГОС основные организационные усилия следует сосредоточить на разработке, внедрении и нормативно-правовом сопровождении мер, направленных на вовлечение популяции в процесс оказания первой помощи.

Внегоспитальная остановка сердца (ВГОС) признана научно-медицинским сообществом серьезной глобальной проблемой общественного здоровья, что связано с высокой частотой встречаемости этого состояния и малой вероятностью благоприятного исхода [1-3]. Летальность при ВГОС, будучи в целом высокой, варьирует в широких пределах. В случаях ВГОС, сопровождающихся оказанием скорой медицинской помощи (СМП), в зависимости от географии выживают от 0 до 20% пострадавших [1, 3]. Самые низкие показатели летальности при ВГОС неизменно демонстрируют страны с высоким уровнем доходов, имеющие усовершенствованные, высокоэффективные системы догоспитальной помощи [2]. Более чем двадцатикратная разница в показателях выживаемости при ВГОС между малоэффективными и высокоэффек-

### Key messages

- An analysis of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) cases, which developed before the ambulance arrival, followed by cardiopulmonary resuscitation (CPR), was performed.
- Bystander-performed CPR increases the success rate of CPR by ambulance team. However, bystanders try to provide assistance in no more than 27% of cases, which causes a high mortality rate.
- To reduce mortality from OHCA, the attention should be focused on the development, implementation and regulatory support of measures aimed at involving the population in providing first aid.

тивными системами свидетельствует о перспективах сохранения многочисленных жизней в странах с исходно высокой летальностью при условии успешной адаптации положительного международного опыта организации догоспитальной помощи при ВГОС.

Для рационального планирования организационных мер, направленных на снижение летальности при ВГОС, требуется ясное понимание эпидемиологических особенностей ВГОС, существующей практики и результативности оказания догоспитальной помощи в соответствующем географическом регионе [3, 4]. Однако единые отечественные процедуры мониторинга эпидемиологии ВГОС и действенности оказания догоспитальной помощи при ВГОС не выработаны, что, наряду с малой численностью и методологической разнородностью проведенных в последние годы оригинальных исследований [5-8], препятствует формированию целостного представления о проблеме ВГОС и путях ее решения.

В 2019г был учрежден "Крымский регистр случаев внегоспитальной остановки кровообращения

Таблица 1

Распределение случаев ВГОС, зарегистрированных в Республике Крым в 2020, 2021 и 2022гг

Параметры	2020г	2021г	2022г
Численность населения Республики Крым, п	1912622	1901578	1931091
Общее число случаев смерти*, п (на 100 тыс. населения)	30744 (1607,4)	35689 (1876,8)	28457 (1473,6)
Общее число случаев внегоспитальной смерти* <sup>†</sup> , п (на 100 тыс. населения)	19861 (1038,4)	19625 (1032,0)	17315 (896,6)
Число случаев ВГОС с прибытием выездных бригад СМП к пострадавшим <sup>§</sup> , п (на 100 тыс. населения)	15082 (788,6)	15204 (799,5)	13734 (711,2)
Число случаев ВГОС с проведением СЛР специалистами выездных бригад СМП, п (на 100 тыс. населения); из них:	620 (32,4)	603 (31,7)	566 (29,3)
— с остановкой сердца, наступившей до прибытия СМП к пострадавшему, п (на 100 тыс. населения)	156 (8,2)	109 (5,7)	123 (6,4)
— с проведением СЛР очевидцами, п (на 100 тыс. населения)	36 (1,9)	32 (1,7)	31 (1,6)
Доля случаев проведения СЛР специалистами выездных бригад СМП в числе случаев ВГОС с прибытием СМП к пострадавшим, %	4,1	4,0	4,1
Доля случаев проведения СЛР очевидцами в числе случаев остановки сердца, наступившей до прибытия СМП к пострадавшему, %	23,1	29,4	25,2

**Примечание:** \* — данные Крымстата, <sup>†</sup> — общее число умерших, включая категории "на месте происшествия", "в машине скорой помощи", "дома", "в другом месте" и исключая категории "в стационаре" и "не указано", <sup>§</sup> — неопубликованные данные ГБУЗ РК "КРЦМКиСМП".

**Сокращения:** ВГОС — внегоспитальная остановка сердца, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СМП — скорая медицинская помощь.

и сердечно-легочной реанимации", который организован и функционирует на региональном уровне в соответствии с положениями международных рекомендаций Utstein по унифицированному сообщению сведений о ВГОС [9] как инструмент для изучения эпидемиологии ВГОС и эффективности функционирования систем первой помощи (ПП) и СМП при ВГОС. Настоящее исследование выполнено с целью анализа сведений, накопленных Крымским регистром за трехлетний период (2020–2022гг), и определения на основании результатов анализа приоритетных направлений усовершенствования оказания помощи при ВГОС.

### Материал и методы

Материал исследования представлен выборкой данных из электронной базы "Крымского регистра случаев внегоспитальной остановки кровообращения и сердечно-легочной реанимации". Учредителем регистра является Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым "Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи" (ГБУЗ РК "КРЦМКиСМП", г. Симферополь). Популяционный охват регистра по состоянию на 1 января 2023г составляет 100% населения Республики Крым — 1916805 человек<sup>1</sup>.

Регистр накапливает данные из медицинской документации СМП — карт вызова СМП (учетная форма № 110/у) и локальных протоколов сердечно-легочной реанимации (СЛР), характеризующих случаи ВГОС, которые сопровождались проведением СЛР специалистами выездных бригад СМП. Все включаемые в регистр данные деперсонализированы, что препятствует установлению связи с личностью конкретного пострадавшего. Дизайн и методология регистра, в т.ч. полный перечень подлежащих включению в регистр элементов данных, описаны в отдельной публикации [10].

Аналитическую выборку настоящего исследования составили случаи ВГОС, развившейся до прибытия СМП к пострадавшему, с предпринятой СЛР. Временной охват исследования: 01.01.2020 — 31.12.2022. Проведен ретроспективный анализ сведений о количестве случаев ВГОС, социально-демографических характеристик пострадавших, данных о месте развития и причинах ВГОС, сердечном ритме на первичной электрокардиограмме (ЭКГ), участии очевидцев остановки сердца в оказании помощи, оперативности прибытия СМП к пострадавшим, оказании помощи специалистами СМП, исходе ВГОС. Выполнена оценка взаимосвязи изученных показателей.

Показатели числа лиц, умерших на территории Республики Крым в период с 2020 по 2022гг, предоставлены Управлением Федеральной службы государственной статистики по Республике Крым и г. Севастополю (Крымстат) по запросу авторов.

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, США). Использованы методы описательной статистики, U-критерий Манна-Уитни

<sup>1</sup> Управление Федеральной службы государственной статистики по Республике Крым и г. Севастополю. Официальная статистика. Республика Крым. Население. Оценка численности постоянного населения Республики Крым на 1 января. [https://82.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%A7%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C%20%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B4%20%D0%B8%20%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%BE%201979-2023\(3\).pdf](https://82.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%A7%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C%20%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B4%20%D0%B8%20%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%BE%201979-2023(3).pdf) (Дата обращения 17.07.2023).

(Mann-Whitney U test) для сравнения количественных переменных, анализ таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат (chi-square test), точного теста Фишера (Fisher's exact test) или отношения правдоподобия (likelihood ratio) для оценки взаимосвязи между качественными переменными. Различия считали статистически значимыми при двустороннем значении  $p < 0,050$ .

### Результаты

Распределение случаев ВГОС, зарегистрированных в Республике Крым в 2020, 2021 и 2022гг, в целом и в зависимости от частоты проведения СЛР специалистами выездных бригад СМП и очевидцами происшествия, представлено в таблице 1.

Реанимационная активность СМП, т.е. доля случаев проведения СЛР специалистами выездных бригад СМП в общем числе случаев ВГОС, сопровождавшихся прибытием СМП к пострадавшим, составляла 4,0-4,1%. В совокупности случаев ВГОС с предпринятой специалистами СМП реанимацией доля случаев остановки сердца, развившейся в присутствии бригады СМП, составила в 2020, 2021 и 2022гг, соответственно, 74,8%, 81,9% и 78,3%, а доля случаев остановки сердца, развившейся до прибытия СМП, соответственно, 25,2%, 18,1% и 21,7%. Наибольшая реанимационная активность очевидцев происшествия (т.е. доля случаев проведения СЛР очевидцами в числе случаев остановки сердца, наступившей до прибытия СМП к пострадавшему) наблюдалась в 2021г (табл. 1).

Из 388 случаев ВГОС (2020-2022гг), наступившей до прибытия СМП к пострадавшему, были исключены 24 случая, для которых в соответствующем поле протокола СЛР отсутствовала отметка об оказании или неоказании ПП (проведении СЛР) очевидцами, а также 8 случаев, для которых не был известен исход ВГОС. Соответственно, в основной анализ вошли 356 случаев ВГОС, наступившей до прибытия СМП к пострадавшему, с предпринятой СЛР (2020г — 141 случай, 2021г — 103, 2022г — 112).

Основной объем аналитической выборки составили случаи ВГОС в частных домах или квартирах, у мужчин, жителей городов (табл. 2). Согласно диагнозу, установленному специалистами СМП, в большинстве случаев ВГОС была вызвана причинами, связанными с заболеваниями (англ. medical causes<sup>2</sup>): неустановленными заболеваниями (причина неизвестна, 82,6%,  $n=294$ ), патологией сердца (3,4%,  $n=12$ ), инфекцией (2,5%,  $n=9$ ), патологией желудочно-кишечного тракта (0,8%,  $n=3$ ), онкопатологией (0,3%,  $n=1$ ).

<sup>2</sup> Предусмотренная международными рекомендациями Utstein по унифицированному сообщению сведений о ВГОС [9] категория причин остановки сердца, включающая все причины, кроме асфиксии, отравления, травмы, утопления и электротравмы, а также случаи, когда причина неизвестна.

Прибывшие на место событий специалисты СМП, как правило, регистрировали у пострадавших на первичной ЭКГ недефибрилируемый сердечный ритм (асистолию или беспульсовую электрическую активность), и, несмотря на проведение специалистами СЛР, подавляющее большинство случаев ВГОС имело летальный исход (табл. 2).

В 72,8% случаев ( $n=259$ ) очевидцы не предпринимали попытки оказания ПП, а в 27,2% ( $n=97$ ) проводили СЛР. По объему СЛР случаи оказания ПП очевидцами распределились следующим образом: 50,5% ( $n=49$ ) — только компрессии грудной клетки, 47,4% ( $n=46$ ) — компрессии грудной клетки в сочетании с искусственным дыханием, 2,1% ( $n=2$ ) — не известно.

Установлена статистическая связь между проведением СЛР очевидцами и меньшим возрастом пострадавших, развитием ВГОС вне частного жилья, предполагаемой причиной ВГОС, при отсутствии связи с полом пострадавших и территорией развития ВГОС (город или сельская местность; табл. 2). В случаях, сопровождавшихся проведением СЛР очевидцами, специалисты СМП значительно чаще регистрировали у пострадавших на первичной ЭКГ потенциально дефибрилируемый сердечный ритм (фибрилляцию желудочков или беспульсовую желудочковую тахикардию) и выполняли дефибрилляцию. Статистическая связь между проведением СЛР очевидцами и исходом ВГОС не подтвердилась.

Распределение случаев ВГОС в зависимости от показателей оказания СМП и оценка связи соответствующих характеристик с исходом ВГОС представлены в таблице 3.

Средний период от приема вызова СМП до прибытия СМП на место вызова (период реагирования СМП) в городе составил 14,3 мин (стандартное отклонение (СО) 14,2; медиана [межквартильный размах, МКР] 11,0 [16,0-7,0]), в сельской местности — 16,4 мин (СО 10,8; медиана [МКР] 15,0 [20,0-9,0],  $p < 0,001$ ). Выявлена связь между меньшим периодом реагирования СМП и большей вероятностью выявления на первичной ЭКГ потенциально дефибрилируемого сердечного ритма (среднее [СО] 11,5 [10,2] мин; медиана [МКР] 9,0 [16,0-5,0] при потенциально дефибрилируемом ритме vs 15,5 [13,4]; 12,0 [17,8-8,0] при недефибрилируемом ритме,  $p=0,009$ ), выполнения дефибрилляции (среднее [СО] 12,1 [9,9] мин; медиана [МКР] 10,0 [16,0-5,0] в случаях с дефибрилляцией против 15,5 [13,5]; 12,0 [17,3-8,0] без дефибрилляции,  $p=0,025$ ) и выживания пострадавших (табл. 3).

Как выявление на первичной ЭКГ потенциально дефибрилируемого сердечного ритма, так и выживание пострадавших связаны с полом пострадавших (потенциально дефибрилируемый ритм: мужчины — 14,2%, женщины — 4,8%,  $p=0,007$ ; выживание:

Таблица 2

**Характеристика случаев ВГОС, развившейся до прибытия бригады СМП к пострадавшему и сопровождавшейся СЛР, и связь характеристик с участием очевидцев происшествия в оказании ПП**

Параметры	Общая выборка (N=356)*	Очевидцы не проводили СЛР (N=259) <sup>†,§</sup>	Очевидцы проводили СЛР (N=97) <sup>†,§</sup>	Значение p <sup>  </sup>
1	2	3	4	5
Пол, % (n)				>0,050
— мужской	65,2 (232)	69,4 (161)	30,6 (71)	
— женский	34,8 (124)	79,0 (98)	21,0 (26)	
Возраст (годы), среднее [СО]; медиана [МКР]	59,0 [17,3]; 62,0 [71,0-49,0]	60,9 [17,1]; 63,0 [73,0-51,0]	53,9 [16,6]; 54,0 [66,0-44,0]	<0,001
Территория развития ВГОС, % (n)				>0,050
— город	64,0 (228)	73,7 (168)	26,3 (60)	
— сельская местность	36,0 (128)	71,1 (91)	28,9 (37)	
Место развития ВГОС, % (n)				<0,001
— частный дом/квартира	70,2 (250)	80,4 (201)	19,6 (49)	
— прочее <sup>1</sup>	29,8 (106)	54,7 (58)	45,3 (48)	
Причина ВГОС, % (n)				<0,001
— заболевания	89,6 (319)	74,3 (237)	25,7 (82)	
— асфиксия	2,0 (7)	71,4 (5)	28,6 (2)	
— отравление	1,1 (4)	100,0 (4)	0,0 (0)	
— травма	2,8 (10)	100,0 (10)	0,0 (0)	
— утопление	3,9 (14)	21,4 (3)	78,6 (11)	
— электротравма	0,6 (2)	0,0 (0)	100,0 (2)	
Подтвержден потенциально дефибрилируемый ритм на первичной электрокардиограмме, % (n)				=0,001
— да	11,0 (39)	7,7 (20)	19,6 (19)	
— нет	89,0 (317)	92,3 (239)	80,4 (78)	
Выполнена дефибрилляция, % (n)				=0,003
— да	13,8 (49)	10,4 (27)	22,7 (22)	
— нет	86,2 (307)	89,6 (232)	77,3 (75)	
Восстановление спонтанного кровообращения во время СЛР, % (n)				>0,050
— да	9,0 (32)	8,9 (23)	9,3 (9)	
— нет	91,0 (324)	91,1 (236)	90,7 (88)	
Выживание <sup>#</sup> , % (n)				>0,050
— да	7,3 (26)	7,3 (19)	7,2 (7)	
— нет	92,7 (330)	92,7 (240)	92,8 (90)	

**Примечание:** \* — в колонке № 2 проценты рассчитаны относительно объема аналитической выборки (N=356), <sup>†</sup> — для параметров "пол", "территория развития ВГОС", "место развития ВГОС", "причина ВГОС" долевые показатели, представленные в колонках № 3 и № 4, рассчитаны относительно числа случаев ВГОС, обладающих соответствующим признаком (например, мужской пол, N=232), <sup>§</sup> — для параметров "подтвержден потенциально дефибрилируемый ритм на первичной электрокардиограмме", "выполнена дефибрилляция", "восстановление спонтанного кровообращения во время СЛР", "выживание" долевые показатели, представленные в колонках № 3 и № 4, рассчитаны относительно числа случаев ВГОС, не сопровождавшихся или сопровождавшихся проведением СЛР очевидцами (N=259 и N=97, соответственно), <sup>||</sup> — значение p<0,050 указывает на наличие статистической взаимосвязи между характеристикой случаев ВГОС (например, возрастом пострадавшего) и проведением СЛР очевидцами происшествия. <sup>1</sup> — в том числе улица (13,8%, n=49), лечебно-профилактическое учреждение (5,3%, n=19), спортивный объект, зона отдыха или развлечений (4,2%, n=15), строение общественного назначения (2,8%, n=10), рабочее место (1,1%, n=4), другое (2,5%, n=9), <sup>#</sup> — наличие спонтанного кровообращения в момент передачи пострадавшего персоналу лечебного учреждения.

**Сокращения:** ВГОС — внегоспитальная остановка сердца, МКР — межквартирный размах, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СО — стандартное отклонение.

мужчины — 9,9%, женщины — 2,4%, p=0,009), но не связаны с возрастом пострадавших, территорией развития ВГОС (город или сельская местность) или местом развития ВГОС (частный дом/квартира или прочее).

Подтверждена статистическая связь выживания пострадавших с выполнением дефибрилляции и введением амиодарона при отсутствии связи между выживанием и числом специалистов в бригаде СМП, начавшей СЛР, введением адреналина или установ-

кой герметизирующих устройств в дыхательные пути (табл. 3).

**Обсуждение**

Признанная на международном уровне концепция организации оказания помощи при ВГОС носит название "цепочки выживания" (англ. chain of survival) [4, 11, 12]. В современной интерпретации Европейского совета по реанимации [12] цепочка выживания состоит из четырех последовательных

Таблица 3

## Показатели оказания СМП в случаях ВГОС, развившейся до прибытия СМП к пострадавшему и сопровождавшейся СЛР, и связь характеристик оказания СМП с исходом ВГОС

Параметры	Общая выборка (N=356)*	Летальный исход (N=330)†	Выживание (N=26)‡,§	Значение p <sup>  </sup>
1	2	3	4	5
Период от приема вызова СМП до прибытия СМП к пострадавшему (мин), среднее [СО]; медиана [МКР] (n)	15,1 [13,1]; 12,0 [17,0-8,0] (355)	15,5 [13,4]; 12,0 [18,0-8,0] (329)	9,2 [5,5]; 7,0 [12,0-5,0] (26)	=0,001
Число специалистов в бригаде СМП, начавшей СЛР, % (n)				>0,050
— один	16,3 (58)	94,8 (55)	5,2 (3)	
— два или более	83,7 (298)	92,3 (275)	7,7 (23)	
Подтвержден потенциально дефибрилируемый ритм на первичной электрокардиограмме, % (n)				>0,050
— да	11,0 (39)	84,6 (33)	15,4 (6)	
— нет	89,0 (317)	93,7 (297)	6,3 (20)	
Выполнена дефибрилляция, % (n)				=0,001
— да	13,8 (49)	79,6 (39)	20,4 (10)	
— нет	82,6 (307)	94,8 (291)	5,2 (16)	
Период от приема вызова СМП до первой дефибрилляции (мин), среднее [СО]; медиана [МКР] (n)	13,1 [10,6]; 11,5 [16,8-6,3] (36)	13,8 [11,2]; 12,0 [17,3-6,8] (30)	9,5 [6,5]; 8,0 [14,3-5,0] (6)	>0,050
Установлена ларингеальная маска или эндотрахеальная трубка, % (n)				>0,050
— да	82,3 (293)	92,5 (271)	7,5 (22)	
— нет	17,7 (63)	93,7 (59)	6,3 (4)	
Период от приема вызова СМП до обеспечения проходимости дыхательных путей (мин), среднее [СО]; медиана [МКР] (n)	16,7 [13,7]; 13,0 [19,0-9,0] (322)	17,1 [14,0]; 14,0 [20,0-9,0] (298)	11,3 [7,0]; 9,5 [13,8-6,0] (24)	=0,007
Введен адреналин, % (n)				>0,050
— да	91,3 (325)	93,5 (304)	6,5 (21)	
— нет	8,7 (31)	83,9 (26)	16,1 (5)	
Введен амиодарон, % (n)				=0,034
— да	5,1 (18)	77,8 (14)	22,2 (4)	
— нет	94,9 (338)	93,5 (316)	6,5 (22)	
Период от приема вызова СМП до введения первой дозы адреналина/амиодарона (мин), среднее [СО]; медиана [МКР] (n)	18,6 [13,3]; 15,0 [21,0-11,0] (307)	19,0 [13,7]; 15,0 [22,0-11,5] (285)	14,6 [6,3]; 13,5 [17,0-9,8] (22)	>0,050

**Примечание:** \* — в колонке № 2 проценты рассчитаны относительно объема аналитической выборки (N=356), † — долевые показатели, представленные в колонках № 3 и № 4, рассчитаны относительно числа случаев ВГОС, обладающих соответствующим признаком (например, выполнена дефибрилляция — да, N=49), § — наличие спонтанного кровообращения в момент передачи пострадавшего персоналу лечебного учреждения. || — значение p<0,050 указывает на наличие статистической взаимосвязи между характеристикой случаев ВГОС (например, выполнением дефибрилляции) и исходом ВГОС.

**Сокращения:** ВГОС — внегоспитальная остановка сердца, МКР — межквартильный размах, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СМП — скорая медицинская помощь, СО — стандартное отклонение.

звеньев, формирующих оптимальный порядок действий в случаях ВГОС, а именно:

(1) раннее распознавание остановки сердца очевидцами происшествия и вызов помощи (являются условием для запуска цепочки выживания и оперативной активации последующих звеньев цепочки);

(2) раннее начало и выполнение базовой СЛР очевидцами (замедляет прогрессирование гипоксии и повышает вероятность выживания при ВГОС в 2-3 раза [13, 14]);

(3) раннее выполнение дефибрилляции (при нанесении разряда в течение 3-5 мин после остановки сердца выживают 50-70% пострадавших, притом что каждая минута задержки дефибрилляции, напротив, снижает вероятность спасения жизни на 10-12% [12]);

(4) раннее применение мер расширенной СЛР и постреанимационная помощь.

Результаты настоящего исследования позволяют судить о статусе цепочки выживания в регионе, населенном более чем 1,9 млн человек.

Данные официальной статистики региона свидетельствуют, что смерть человека наступала преимущественно во внегоспитальных условиях (55,0-64,6% от общего числа случаев смерти). Большинство таких случаев сопровождалось вызовом и прибытием на место вызова бригад СМП. Однако доля случаев проведения СЛР специалистами СМП в общем числе случаев ВГОС с прибытием СМП на место вызова не превышала 4,1%. Низкий уровень реанимационной активности СМП, с одной стороны, обусловлен значительной долей вызовов СМП для констатации биологической смерти (52,9-54,3%<sup>3</sup>), с другой — объ-

<sup>3</sup> Доля вызовов СМП с поводом для вызова "констатация смерти" в общем числе вызовов СМП на случаи ВГОС (2020-2022гг, неопубликованные данные ГБУЗ РК "КРЦМКиСМП").

ясняется дефектом начальных звеньев цепочки выживания: многие очевидцы происшествия неспособны своевременно распознать проблему, вызвать СМП и оказывать ПП пострадавшему до прибытия специалистов. Так, в аналитической выборке настоящего исследования более чем в 70% случаев очевидцы не пытались проводить СЛР до прибытия СМП. Следует полагать, что из-за выпадения компонента ПП из цепочки выживания и обусловленной этим задержки оказания помощи, в общей совокупности случаев ВГОС, сопровождавшихся вызовом СМП, специалисты СМП в момент прибытия к пострадавшим, как правило, выявляли у них признаки необратимой смерти и поэтому не предпринимали попытки СЛР. Низкая фактическая частота оказания ПП при ВГОС и других неотложных состояниях, а также преимущественно связанный с некомпетентностью низкий уровень готовности населения к оказанию ПП, подтверждены предшествующими отечественными научными работами [7, 15-17], в т.ч. в крымской популяции [18, 19].

При том что статистическая связь между проведением СЛР очевидцами и выживанием пострадавших с ВГОС в настоящем исследовании не проявилась (по-видимому, в связи с малым числом наблюдений), установлено, что в случаях оказания ПП очевидцами специалисты СМП значительно чаще, чем в случаях не оказания ПП, регистрировали у пострадавших с ВГОС потенциально дефибрилируемый ритм на первичной ЭКГ (в 2,5 раза чаще) и выполняли дефибрилляцию (в 2,2 раза чаще). Выполнение дефибрилляции, в свою очередь, достоверно связано с меньшей летальностью: доля выживших при выполнении дефибрилляции была почти вчетверо выше таковой при отсутствии дефибрилляции (20,4% и 5,2%, соответственно). Эти наблюдения подтверждают чрезвычайную важность раннего начала и непрерывного проведения СЛР очевидцами ВГОС для поддержания жизнеспособности организма пострадавшего до прибытия СМП и продолжения реанимационных мероприятий специалистами [4, 12].

Исследованием показано, что меньший период реагирования СМП характеризуется большей вероятностью выявления потенциально дефибрилируемого сердечного ритма на первичной ЭКГ, выполнения дефибрилляции и выживания пострадавших. Средний период реагирования СМП в данной выборке случаев ВГОС составлял 15 мин (для выживших — 9 мин). Принятие управленческих мер, направленных на сокращение времени прибытия СМП к пострадавшим, в т.ч. за счет увеличения числа доступных бригад СМП, представляется логичным способом снижения летальности при ВГОС. Однако, судя по зарубежному опыту, такие меры при высокой затратности имеют сравнительно низкую эффективность. Например, показано, что увеличение числа

бригад СМП на 80% приводило к сокращению времени реагирования СМП всего на 1 мин [11]. Вместе с тем, учитывая обусловленное прогрессированием гипоксии стремительное снижение шансов на выживание пострадавших с ВГОС (на 5,5% с каждой минутой задержки оказания помощи [20]), вклад отдельных звеньев цепочки выживания в спасение жизни неодинаков и существенно уменьшается для каждого последующего звена [21]. В условиях несостоятельности двух первых звеньев цепочки выживания, реализуемых очевидцами остановки сердца, высокозатратные меры оптимизации СМП могут оказаться бесполезными для снижения летальности. Исходя из этих соображений, основные организационные усилия для повышения результативности оказания помощи при ВГОС рекомендуется концентрировать на укреплении начальных звеньев цепочки [12].

Результаты настоящего исследования и обширный международный опыт организации оказания помощи при ВГОС позволяют определить следующие приоритетные направления усовершенствования отечественной системы догоспитальной помощи при ВГОС.

I. Организация регулярного обучения населения теоретическим основам и навыкам оказания ПП при ВГОС (для увеличения численности лиц, мотивированных и готовых к оказанию ПП), включая массовое бесплатное обучение популяции принципам распознавания остановки сердца, вызова СМП и проведения базовой СЛР, начиная с дошкольного возраста [22], и целенаправленное обучение родственников и людей, ухаживающих за лицами из группы риска развития ВГОС [23].

II. Реализация информационных кампаний с привлечением масс-медиа, направленных на широкое информирование населения о проблеме ВГОС, популяризацию ПП и вовлечение популяции в процесс обучения СЛР [4, 12].

III. Внедрение практики алгоритмизированного опроса и предоставления инструкций по СЛР необученным очевидцам ВГОС по телефону диспетчерами экстренных служб, что способствует быстрому росту числа случаев оказания ПП очевидцами ВГОС и значительному снижению летальности при ВГОС [4, 12].

IV. Внедрение единой программы доступа населения к автоматическим наружным дефибрилляторам для обеспечения возможности выполнения дефибрилляции очевидцами остановки сердца до прибытия СМП, что имеет доказанное положительное влияние на выживаемость пострадавших с ВГОС [24].

Для действенной повсеместной реализации соответствующих практик требуется эффективное правовое регулирование, что предполагает усовершенствование нормативно-правовой базы в части

организации обучения ПП (установления порядка прохождения и кратности обучения, стандартизации и контроля качества обучения), а также выработку законодательных норм, регулирующих оказание ПП необученными очевидцами происшествия в условиях предоставления инструкций по ПП диспетчерами экстренных служб и использование в рамках ПП автоматических наружных дефибрилляторов [25].

**Ограничения исследования.** (1) Дизайн Крымского регистра предусматривает возможность учета дополнительных сведений об исходе ВГОС, включая процент пострадавших, доживших до выписки из стационара, и процент живых спустя 30 дней после госпитализации, однако в настоящее время соответствующие показатели недоступны в связи с отсутствием механизмов сбора данных внутригоспитального этапа оказания помощи. (2) В неопределенном числе случаев вызов СМП предшествовал развитию ВГОС, поэтому средний период реагирования СМП не является точным отражением оперативности прибытия СМП к пострадавшим с наступившей остановкой сердца.

### Заключение

1. При ВГОС с проведенной специалистами СМП реанимацией, когда остановка сердца развивалась до прибытия СМП к пострадавшему, очевидцы оста-

новки сердца предпринимали попытки проведения СЛР менее чем в трети случаев, и свыше 92% случаев имели летальный исход.

2. Проведение СЛР очевидцами способствует сохранению у пострадавших с ВГОС к моменту прибытия СМП потенциально дефибриллируемого сердечного ритма и значительно повышает вероятность выполнения дефибрилляции. В случаях выполнения дефибрилляции наблюдается существенно меньшая летальность пострадавших.

3. Для снижения летальности при ВГОС в Республике Крым основные организационные усилия следует сосредоточить на разработке, внедрении и нормативно-правовом сопровождении рекомендованных на международном уровне мер, направленных на вовлечение популяции в процесс оказания ПП при ВГОС, включая регулярное массовое обучение населения СЛР и широкую популяризацию ПП, дистанционное предоставление инструкций по СЛР диспетчерами экстренных служб необученным очевидцам в реальных случаях ВГОС и обеспечение доступности автоматических наружных дефибрилляторов.

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

### Литература/References

- Kiguchi T, Okubo M, Nishiyama C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation*. 2020;152:39-49. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.02.044.
- Yan S, Gan Y, Jiang N, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):61. doi:10.1186/s13054-020-2773-2.
- Gräsner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2021;161:61-79. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.007.
- Berg KM, Cheng A, Panchal AR, et al. Part 7: Systems of Care: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16\_suppl\_2):S580-S604. doi:10.1161/CIR.0000000000000899.
- Zaitsev DN, Vasilenko PV, Govorin AV, et al. 2017-2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3997. (In Russ.) Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Говорин А.В. и др. Результаты регистра внезапной сердечной смерти населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017-2019 гг. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3997. doi:10.15829/1560-4071-2020-3997.
- Okrugin SA, Lvova AB, Repin AN. Prehospital sudden death from acute myocardial infarction in Tomsk (1984 and 2018): what has changed for 34 years. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4):6-11. (In Russ.) Округин С.А., Львова А.Б., Репин А.Н. Догоспитальная внезапная смерть от острого инфаркта миокарда в Томске (1984 и 2018 гг.): что изменилось за 34 года. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4):6-11. doi:10.17802/23061278-2020-9-4-6-11.
- Gorina OV, Gorin AO. Characteristics of patients who underwent basic cardiopulmonary resuscitation at the prehospital stage. *Symbol of Science: an international scientific journal*. 2021;(2):116-9. (In Russ.) Горина О.В., Горин А.О. Характеристика пациентов, которым проводилась базовая сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе. *Символ науки: международный научный журнал*. 2021;(2):116-9.
- Ershov VI, Salmanov YuM, Khafizov IZ. Analysis of mortality at the prehospital stage in the provision of emergency medical care in Surgut for 2015-2019. *Ugra Healthcare: experience and innovations*. 2021;3(28):33-5. (In Russ.) Ершов В.И., Салманов Ю.М., Хафизов И.З. Анализ смертности на догоспитальном этапе при оказании скорой медицинской помощи в г. Сургуте за 2015-2019 года. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2021;3(28):33-5.
- Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation*. 2015;96:328-40. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.11.002.
- Birkun A, Frolova L. Introducing the Crimean out-of-hospital cardiac arrest and resuscitation registry (COHCARR): Rationale, design and 6-month baseline data. *Journal Resuscitatio Balcanica*. 2019;5(14):198-205. doi:10.5937/JRB1914198B.
- Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, et al. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1991;83(5):1832-47. doi:10.1161/01.cir.83.5.1832.
- Semeraro F, Greif R, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Systems saving lives. *Resuscitation*. 2021;161:80-97. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.008.
- Christensen DM, Rajan S, Kragholm K, et al. Bystander cardiopulmonary resuscitation and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation*. 2019;140:98-105. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.05.014.
- Sondergaard KB, Wissenberg M, Gerds TA, et al. Bystander cardiopulmonary resuscitation and long-term outcomes in out-of-hospital cardiac arrest according to location of arrest. *Eur Heart J*. 2019;40(3):309-18. doi:10.1093/eurheartj/ehy687.
- Yankin YrM, Barai AV, Chechenin GI. Upgrading of organization and management in pre-hospital coronary cardiac arrest. *Emergency medical care*. 2001;2(4):42-6. (In Russ.) Янкин Ю.М., Барай А.В., Чеченин Г.И. Совершенствование организации скорой медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца при остановке кровообращения на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2001;2(4):42-6.
- Bogdan IV, Gurylina MV, Chistyakova DP. Knowledge and practical experience of the population in providing first aid. *Health care of the Russian Federation*. 2020;64(5):253-7. (In Russ.) Богдан И.В., Гурылина М.В., Чистякова Д.П. Знания и практический опыт населения в вопросах оказания первой помощи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020;64(5):253-7. doi:10.46563/0044-197X-2020-64-5-253-257.

17. Zhuravlev SV, Kolodkin AA, Maksimov DA, et al. The organization of registration of rate, capacity and effectiveness of first aid measures. Problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2020;28(4):616-20. (In Russ.) Журавлев С. В., Колодкин А. А., Максимов Д. А. и др. Организация учета частоты, объема и результативности мероприятий первой помощи. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(4):616-20. doi:10.32687/0869-866X-2020-28-4-616-620.
18. Birkun AA, Kosova EA. Readiness of the Crimean population to perform cardio pulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. Social aspects of population health. 2019;65(1):5. (In Russ.) Биркун А. А., Косова Е. А. Готовность населения Крыма к проведению сердечно-легочной реанимации при внегоспитальной остановке кровообращения. Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(1):5. doi:10.21045/2071-5021-2019-65-1-5.
19. Birkun AA, Frolova LP, Buglak GN, et al. Out-of-hospital Cardiac Arrest in the Republic of Crimea: Analysis of Epidemiology and Practice of Care. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2020;9(3):338-47. (In Russ.) Биркун А. А., Фролова Л. П., Буглак Г. Н. и др. Внегоспитальная остановка кровообращения в Республике Крым: анализ эпидемиологии и практики оказания помощи. Журнал им. Н. В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь". 2020;9(3):338-47. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-338-347.
20. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, et al. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. Ann Emerg Med. 1993;22(11):1652-8. doi:10.1016/s0196-0644(05)81302-2.
21. Deakin CD. The chain of survival: Not all links are equal. Resuscitation. 2018;126:80-2. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.02.012.
22. Schroeder DC, Semeraro F, Greif R, et al. KIDS SAVE LIVES: Basic Life Support Education for Schoolchildren: A Narrative Review and Scientific Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation. 2023;147(24):1854-68. doi:10.1161/CIR.0000000000001128.
23. Cheng A, Magid DJ, Auerbach M, et al. Part 6: Resuscitation Education Science: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020;142(16\_suppl\_2):S551-79. doi:10.1161/CIR.0000000000000903.
24. Olasveengen TM, Mancini ME, Perkins GD, et al. Adult Basic Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2020;142(16\_suppl\_1):S41-91. doi:10.1161/CIR.0000000000000892.
25. Birkun AA, Dezhurny LI. Legal and Regulatory Framework for Provision of First Aid and Education in First Aid in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2021;10(1):141-52. (In Russ.) Биркун А. А., Дежурный Л. И. Нормативно-правовое регулирование оказания первой помощи и обучения оказанию первой помощи при внегоспитальной остановке сердца. Журнал им. Н. В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь". 2021;10(1):141-52. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-1-141-152.

## Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе на достижение целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения" Российской Федерации и субъектов Российской Федерации в 2023-2025 годах

Журавлева М. В.<sup>1,2</sup>, Зырянов С. К.<sup>3</sup>, Палеев Ф. Н.<sup>4</sup>, Яковлев А. Н.<sup>5</sup>, Гагарина Ю. В.<sup>2</sup>, Марин Т. В.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить влияние применения препарата тикагрелор по сравнению с препаратом клопидогрел у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе на достижение целевого индикатора Государственной программы "Развитие здравоохранения" "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК)" в стране в целом и субъектах Российской Федерации (РФ) в 2023-2025гг.

**Материал и методы.** В качестве целевой популяции рассматривались в первый год терапии все пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ОКС, которым показана двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), во второй и третий годы терапию продолжали пациенты высокого риска коронарных осложнений, перенесшие ИМ. Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить в течение 1-го года после постановки диагноза, используя ДАТ тикагрелором, по сравнению с ДАТ клопидогрелом производился на основании исследования PLATO. Для пациентов, перенесших ИМ, рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить во второй и третий год терапии, используя ДАТ тикагрелор + ацетилсалициловую кислоту (АСК), по сравнению с монотерапией АСК на основании исследования PEGASUS. Рассчитывалась доля целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг, которую возможно достичь при применении ДАТ с тикагрелором вместо клопидогрела или монотерапии АСК.

**Результаты.** Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволит (по сравнению с ДАТ с клопидогрелом или АСК) обеспечить вклад в достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в РФ:

- в 2023г — 8,0% за счет предотвращения дополнительно 4443 смертей по причине БСК,
- в 2024г — 30,3% за счет предотвращения дополнительно 4753, смертей по причине БСК,
- в 2025г удастся предотвратить дополнительно 5366 смертей по причине БСК.

**Заключение.** Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволит обеспечить существенный вклад в достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в РФ.

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

**Отношения и деятельность.** Публикация результатов исследования при поддержке компании АстраЗенека Фармасьютикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

<sup>1</sup>ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>3</sup>ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; <sup>4</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В. — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Палеев Ф. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-9481-9639, Яковлев А. Н. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Гагарина Ю. В.\* — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034, 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, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСб/СТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФП — федеральный проект.

Рукопись получена 01.11.2023

Рецензия получена 15.11.2023

Принята к публикации 20.11.2023



**Для цитирования:** Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Яковлев А. Н., Гагарина Ю. В., Марин Т. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе на достижение целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения" Российской Федерации и субъектов Российской Федерации в 2023-2025 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5700. doi:10.15829/1560-4071-2024-5700. EDN UCXQNT

## Contribution of ticagrelor therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with myocardial infarction to the achievement of State Program "Health Development" target in Russia as a whole and Russian regions in 2023-2025

Zhuravleva M. V.<sup>1,2</sup>, Zyryanov S. K.<sup>3</sup>, Paleev F. N.<sup>4</sup>, Yakovlev A. N.<sup>5</sup>, Gagarina Yu. V.<sup>2</sup>, Marin T. V.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the contribution ticagrelor compared with clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) and patients with myocardial infarction (MI) to achieving the State Program "Health Development" target "decrease of cardiovascular mortality" in the country as a whole and Russian regions in 2023-2025.

**Material and methods.** In the first year of therapy, all patients over 18 years of age with a confirmed diagnosis of ACS who were indicated for dual antiplatelet therapy (DAPT) were considered as the target population. In the second and third years, therapy was continued by patients at high risk of coronary events after MI. The number

of deaths that could be additionally prevented within 1 year after diagnosis using DAPT with ticagrelor compared with DAPT with clopidogrel was calculated based on the PLATO trial. For post-MI patients, the number of deaths that could be prevented in the second and third years of therapy using DAPT with ticagrelor+acetylsalicylic acid (ASA) compared with ASA monotherapy was calculated based on the PEGASUS trial. The proportion of the target "decrease of cardiovascular mortality of the population" in 2023-2025 that can be achieved by using DAPT with ticagrelor instead of clopidogrel or ASA monotherapy was calculated.

**Results.** The use of ticagrelor as part of DAPT for patients with ACS will make it possible (compared to DAPT with clopidogrel or ASA) to contribute to achieving "decrease of cardiovascular mortality" target in the Russian Federation:

- in 2023 — 8,0% due to expected prevention of 4443 cardiovascular deaths,
- in 2024 — 30,3% due to expected prevention of 4753 cardiovascular deaths,
- in 2025, 5366 cardiovascular deaths can be prevented.

**Conclusion.** The use of ticagrelor as part of DAPT for patients with ACS will contribute to achieving "decrease of cardiovascular mortality" target in the Russian Federation.

**Keywords:** ticagrelor, secondary cardiovascular prevention, target indicators, circulatory system diseases mortality, mortality from myocardial infarction, State Program "Health Development", federal project "Control of Cardiovascular Diseases".

**Relationships and Activities.** Publication of the study results was supported by AstraZeneca Pharmaceuticals. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) является основной причиной смертности в Российской Федерации (РФ), так, по данным за 2022г, смертность от БСК составила 570,6 случаев на 100 тыс. населения что составило 43,8% от всех причин смерти<sup>1</sup>.

Одной из четырех ключевых целей федерального проекта (ФП) "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ССЗ) стало снижение смертности населения от БСК до 450 случаев на 100 тыс. до 2030г<sup>2</sup>.

В рамках ФП "Борьба с ССЗ" ежегодно бюджетам субъектов РФ выделяются субсидии на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в амбулаторных условиях у пациентов высокого риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда (ИМ), а также лиц, которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ (далее — Субсидии)<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>4</sup>E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>5</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, 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, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Gagarina Yu.V.\* ORCID: 0000-0002-4459-3034, Marin T.V. ORCID: 0000-0002-8974-4457.

\*Corresponding author: doc@pharmset.ru

**Received:** 01.11.2023 **Revision Received:** 15.11.2023 **Accepted:** 20.11.2023

**For citation:** Zhuravleva M.V., Zyryanov S.K., Paleev F.N., Yakovlev A.N., Gagarina Yu.V., Marin T.V. Contribution of ticagrelor therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with myocardial infarction to the achievement of State Program "Health Development" target in Russia as a whole and Russian regions in 2023-2025. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5700. doi:10.15829/1560-4071-2024-5700. EDN UCXQNT

Лекарственные препараты, доступные для вторичной профилактики развития ССЗ, а также ССО в рамках предоставляемых Субсидий, регламентируются специальным перечнем лекарственных препаратов (далее — Перечень)<sup>4</sup>.

В Перечень включены два блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов — тикагрелор и клопидогрел, применяемые для лечения острого коронарного синдрома (ОКС) в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)<sup>5</sup>, что повысило доступность данного вида лечения для широкого круга пациентов, перенесших ОКС. Блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецептора влияют на прогноз жизни и частоту повторных событий [1, 2]. В частности, тикагрелор в составе ДАТ продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИМ в анамнезе менее 2 лет назад с 3,7% при терапии только ацетилсалициловой кислотой (АСК) до 2,5% [3]. Выбор субпопуляции РКИ PEGASUS был обусловлен тем, что пациенты с ИМ в анамнезе менее 2 лет обеспечиваются рассматриваемыми препаратами в рамках субсидий на обеспечение профилактики развития ССЗ.

Распространённость ОКС в РФ остается на высоком уровне, так, в 2022г с диагнозом ОКС было госпитализировано 438315 человек, из них в 150845 случаях (34,4%) был поставлен диагноз ИМ с подъемом сегмента ST, а в 287470 случаях (65,6%) —

<sup>1</sup> Федеральная служба госстатистики <https://rosstat.gov.ru/folder/127815>. Смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения). Единая межведомственная информационно-статистическая система. Ссылка: <https://fedstat.ru/indicator/55382>.

<sup>2</sup> Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024г и на плановый период до 2030г, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2021г № 2765-р; Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"; Паспорт федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" Ссылка: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz>.

<sup>3</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации" Ссылка: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012150049?rangeSize=1>.

<sup>4</sup> Приказ Минздрава России от 24.09.2021 № 936н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения 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" Ссылка: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110150031>.

<sup>5</sup> Приказ Минздрава России от 24.09.2021 № 936н.

ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST)<sup>6</sup>. В связи с этим представляется важным оценить влияние применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом на общероссийский и региональные целевые индикаторы "снижение смертности населения от БСК". Оценка влияния тикагрелора на целевой индикатор "снижение смертности населения от БСК" была проведена нами в 2020г [4] и обновлена в 2021г, после увеличения срока обеспечения льготными лекарственными препаратами до 2 лет [5]. Однако, в связи с пересмотром целевых индикаторов по снижению смертности от БСК во многих регионах, возникает необходимость в обновлении оценки потенциального влияния применения тикагрелора на снижение смертности населения от БСК в 2023-2025гг.

**Цель исследования: оценка влияния применения тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с ДАТ клопидогрелом и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение общероссийского и региональных целевых индикаторов "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг.**

#### Материал и методы

**Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов**

В рамках настоящего исследования было рассмотрено влияние расширения практики применения тикагрелора среди пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС на снижение смертности населения от БСК. У всех пациентов с ОКС рассматривали замещение клопидогрела в составе ДАТ на тикагрелор в первый год терапии, у пациентов с ИМ в анамнезе во второй и третий год рассматривали добавление тикагрелора к стандартной терапии АСК.

В качестве целевой популяции пациентов, аналогично работе Журавлевой М. В. и др. [5], в первый год терапии рассматривались взрослые пациенты, с подтвержденным диагнозом ОКС, которым согласно клиническим рекомендациям показана ДАТ. На основании данных мониторинга Федерального государственного бюджетного учреждения "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" (ФГБУ "ЦНИИОИЗ"), представленных на профильной комиссии главными внештатными специалистами-кардиологами Минздрава РФ<sup>7</sup>, в 2022г было зарегистрировано 438315 случаев госпитализации пациентов в стационары с диагнозом ОКС. Данные по эффективности и безопасности препарата тика-

грелор брались из регистрационного исследования препарата Брилинта — PLATO [6]. Ввиду того, что в исследовании PLATO были исключены пациенты, получившие тромболитическую терапию (ТЛТ), из настоящего исследования также была исключена данная группа пациентов. Исходя из числа пациентов с ОКС, которым в 2022г была проведена ТЛТ — 34417 человек<sup>8</sup>, размер целевой популяции пациентов составил 403898 человек (табл. 1). В рамках первого года проводилось сравнение ДАТ с тикагрелором 90 мг 2 раза/сут. и наиболее назначаемого на сегодняшний день представителя группы тиенопиридинов — клопидогрела 75 мг 1 раз/сут.

Согласно клиническим рекомендациям, всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК на протяжении 12 мес. рекомендуется прием блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов (с целью снижения суммарного риска смерти, ИМ и ишемического инсульта) [1]. У пациентов с ОКСбпST, не имеющих высокого риска кровотечений, также рекомендуется продолжать ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов) на протяжении 12 мес. [2]. У пациентов с ОКСбпST, высоким риском коронарных осложнений, к которым относят лиц 50 лет в сочетании как минимум с одним из следующих факторов риска: возраст 65 лет, наличие требующего медикаментозного лечения сахарного диабета, двух и более перенесенных ИМ, многососудистого коронарного атеросклероза, хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [2, 7, 8], и низким риском кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность продления ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецептора тромбоцитов) на более длительный срок и рассмотреть возможность продления ДАТ в виде сочетания АСК с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза/сут. внутрь) на дополнительные 36 мес. [1, 2]. Таким образом, на второй и третий год ДАТ получали только пациенты высокого коронарного риска, с подтвержденным диагнозом ИМ. Предполагалось, что на 1-м и 2-м году терапии пациенты получают необходимые препараты за счет Субсидий, на третьем году терапии — за счет собственных средств пациента. Согласно данным Минздрава РФ, в 2021г было зарегистрировано 184554 пациента, перенесших ИМ или повторный ИМ<sup>9</sup>. Исходя из доли пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, количество пациентов, перенесших ИМ бо-

<sup>6</sup> Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<sup>7</sup> Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<sup>8</sup> Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<sup>9</sup> Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 1

**Расчет целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана антитромбоцитарная терапия в течение трех лет после установки диагноза**

Показатель	Значение	Источник
<b>Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 90 мг в течение первого года после постановки диагноза</b>		
Число пациентов с ОКС, поступивших в стационары субъекта	438315	*
Число пациентов с ОКС, которым выполнен тромболитиз	34417	*
Всего пациентов с ОКС (за исключением пациентов с ТЛТ)	403898	
<b>Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 60 мг в течение второго и третьего года после постановки диагноза</b>		
Количество пациентов, которым впервые установлены диагнозы "Острый ИМ" и "Повторный ИМ", 2021г	184554	*
Доля пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, %	41,1%	[9]
Количество пациентов высокого коронарного риска, перенесших ИМ не менее одного и не более двух лет назад	75852	

**Примечание:** \* — данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России.

**Сокращения:** ИМ — инфаркта миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ТЛТ — тромболитическая терапия.

лее одного, но менее двух лет назад составило 75852 человека (табл. 1). При этом сравниваемыми схемами терапии являются тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. в комбинации с низкой дозой АСК (75-150 мг) и монотерапия АСК в дозировке 75-150 мг<sup>10</sup>.

**Методика расчета достижения целевых индикаторов "снижение смертности населения от БСК"**

Основываясь на данных о численности постоянного населения в РФ на 1 января 2023г<sup>11</sup> и целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения" субъектов РФ на 2023-2025гг<sup>12</sup>, рассчитывалось абсолютное значение целевого индикатора смертности населения от БСК в каждом регионе страны. При отсутствии необходимых данных для расчетов в государственной программе субъекта РФ, использовались данные паспортов региональных проектов "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

Методология расчета количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ с тикагрелором, была детально нами описана в работе Журавлевой М. В. и др. [5]. Так, вероятность наступления события "сердечно-сосудистая смерть"

при применении тикагрелора 90 мг составила 4,0% в сравнении с 5,1% при применении клопидогрела (p=0,001) [6]. Расчет количества смертей, которые можно дополнительно предотвратить во второй и третий год терапии вследствие применения тикагрелора 60 мг по сравнению с монотерапией АСК производился для пациентов с ИМ в анамнезе на основе данных исследования Брилинты — PEGASUS [3]. Так, доля умерших по причине ССЗ в течение 3 лет среди пациентов, получающих тикагрелор в дозе 60 мг + АСК, составила 2,5%, в то время как среди пациентов, получавших антитромбоцитарную терапию АСК — 3,7%, (отношение рисков 0,68 (95% доверительный интервал: 0,53-0,89); p<0,019) [3]. Вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года рассчитывалась по методологии, описанной Fleurence RL, et al. [10], допуская равномерную плотность распределения событий, и составила 0,84% во второй год и 1,67% в третий год терапии (в модели) тикагрелором vs 1,25% и 2,48% для терапии АСК.

Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить в первый год при применении ДАТ с тикагрелором рассчитывался исходя из данных мониторинга ФГБУ "ЦНИИОИЗ" МЗ РФ для каждого региона<sup>13</sup>. Основываясь на количестве пациентов с ОКС без ТЛТ, рассчитывались показатели смертности для целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором 90 мг по сравнению с клопидогрелом. Для второго и третьего года терапии рассчитывались показатели смертности при лечении целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором в дозе 60 мг по сравнению с АСК, основываясь на данных по регионам о количестве случаев перенесенного первого ИМ или повторного ИМ в 2021г.

<sup>13</sup> Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<sup>10</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Брилинта®. Ссылка: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8fcd646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fcd646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=).

<sup>11</sup> Федеральная служба государственной статистики <https://www.gks.ru/folder/12781>.

<sup>12</sup> Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024г и на плановый период до 2030г, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2021г № 2765-р; Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"; Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации" Ссылка: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012150049?rangeSize=1>.

Таблица 2

**Оценка возможного вклада применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг в РФ**

Показатель	2022	2023	2024	2025
Целевой индикатор "снижение смертности населения от БСК" (на 100 тыс. населения)	642,4	604,6	593,9	—
Целевой индикатор "снижение смертности населения от БСК" (абсолютное значение), чел.	935062	880041	864466	—
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения целевого индикатора		55021	15575	—
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении тикагрелора вместо терапии клопидогрелом и в дополнении к АСК		4443	4753	5366
% достижения целевого индикатора при применении тикагрелора		8,0%	30,3%	—

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, БСК — болезни системы кровообращения.

Доля достижения целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" рассчитывалась по формуле:

$$Pr_j = ((Ef_{1T} - Ef_{1C}) * (P_{acs} - P_{Ft}) + C * (Ef_{2T} - Ef_{2A}) * P_{im} * C_h) / (In_j - In_{j-1}) * Pop,$$

где:

$Pr_j$  — доля достижения целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в  $j$  год в субъекте РФ,

$Ef_{1T}$ ,  $Ef_{1C}$  — эффективность терапии тикагрелором и клопидогрелом соответственно в первый год согласно данным PLATO,

$P_{acs}$  — количество пациентов ОКС, поступивших в стационары субъекта,

$P_{Ft}$  — количество больных с ОКС, которым выполнен тромболитизис,

$C$  — константа равная 0 в первый год терапии и 1 в последующие,

$Ef_{2T}$ ,  $Ef_{2A}$  — эффективность терапии тикагрелором и клопидогрелом соответственно во второй и третий год согласно данным PEGASUS-TIMI 54,

$P_{im}$  — количество пациентов, перенесших ИМ в субъекте РФ в  $j$  год,

$C_h$  — константа, определяющая долю пациентов, соответствующих критериям высокого ишемического риска,

$In_j - In_{j-1}$  — целевые индикаторы в  $j$  и  $j-1$  год в субъекте РФ,

$Pop$  — население субъекта на 1 января 2023г.

Данное исследование выполнено с использованием технологий фармако-экономической оценки и не задействует непосредственно пациентов или добровольцев.

### Результаты и обсуждение

Оценка дополнительного влияния применения тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с ДАТ с клопидогрелом и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение целевых индикаторов "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг проводилась в первый год терапии у всех взрослых

пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС, которым показана ДАТ, во второй и третий годы — у пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ высокого коронарного риска.

В таблице 2 приведены результаты оценки влияния препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг.

Таким образом, применение тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК для лечения пациентов с ОКС позволит обеспечить вклад в достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в РФ:

- в 2023г — на 8,0% за счет предотвращения дополнительно 4443 смертей по причине БСК,
- в 2024г — на 30,3% за счет предотвращения дополнительно 4753, смертей по причине БСК,
- в 2025г — удастся предотвратить дополнительно 5366 смертей по причине БСК, однако вклад в достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" рассчитать не представляется возможным, т.к. на момент написания статьи целевой индикатор на 2025г ещё не принят.

Далее рассчитывалось количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить, а также вклад в достижение целевого индикатора при применении тикагрелора по сравнению с клопидогрелом и в дополнении к АСК в целом по стране и отдельно в каждом регионе на протяжении 2023-2025гг. Данные о значениях целевых индикаторов были получены в результате анализа государственных программ "Развитие здравоохранения" субъектов РФ и региональных проектов "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (табл. 3).

В ряде регионов проведенный анализ показал отрицательные значения вклада в достижении целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2023г, это связано с тем, что в таких регионах установлен целевой индикатор "смертность населения от БСК" выше, чем в 2022г. Кроме того, в ряде

Таблица 3

**Оценка влияния применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2024-2025гг в регионах РФ**

Регион	2023		2024		2025	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора
Российская Федерация	4443	8,0%	4753	30,3%	5366	—***
Алтайский край	55	15,3%	59	16,6%	68	1593,4%
Амурская область	29	23,9%	30	25,1%	33	—***
Архангельская область	27	11,9%	29	13,1%	34	—***
Астраханская область	18	6,4%	20	5,0%	22	—****
Белгородская область	44	28,9%	47	4,5%	54	6,0%
Брянская область	38	16,7%	40	17,8%	45	—***
Владимирская область	74	20,6%	77	21,4%	83	—***
Волгоградская область	47	9,8%	51	10,5%	59	—***
Вологодская область	34	15,2%	36	16,3%	41	4,8%
Воронежская область	85	—****	90	3,7%	100	19,2%
Еврейская автономная область	4	3,7%	4	3,9%	5	—***
Забайкальский край	17	14,6%	18	12,1%	21	—****
Ивановская область	38	23,3%	42	25,8%	50	—***
Иркутская область	75	32,5%	80	6,8%	91	3889,6%
Кабардино-Балкарская Республика	29	29,9%	30	31,3%	33	35,7%
Калининградская область	30	9,7%	33	20,7%	37	—***
Калужская область	31	14,9%	34	16,1%	39	18,4%
Камчатский край	8	16,4%	8	23,5%	10	—****
Карачаево-Черкесская Республика	12	49,4%	12	52,1%	13	—***
Кемеровская область	103	22,5%	109	24,8%	121	—***
Кировская область	35	12,6%	38	17,0%	43	—***
Костромская область	30	22,8%	32	32,1%	36	—***
Краснодарский край	147	15,7%	159	22,8%	183	—***
Красноярский край	88	18,7%	94	19,9%	105	22,4%
Курганская область	30	19,7%	32	150,9%	36	217,3%
Курская область	47	17,5%	49	45,9%	54	100,7%
Ленинградская область	49	17,3%	54	18,9%	63	22,1%
Липецкая область	49	11,1%	52	6,2%	58	64,7%
Магаданская область	2	6,7%	3	12,7%	3	—***
Москва	228	—****	248	—****	289	—***
Московская область	289	55,2%	305	31,7%	337	38,5%
Мурманская область	32	19,3%	33	20,1%	36	54,7%
Ненецкий автономный округ	1	25,2%	1	26,5%	1	—****
Нижегородская область	143	30,9%	153	16,5%	173	51,0%
Новгородская область	13	7,3%	15	8,5%	18	15,7%
Новосибирская область	81	16,3%	87	17,5%	98	97,4%
Омская область	61	22,2%	66	23,9%	75	—****
Оренбургская область	43	8,1%	46	16,8%	53	—***
Орловская область	28	16,6%	30	17,6%	34	—***
Пензенская область	46	4,1%	50	4,4%	56	4,4%
Пермский край	92	—****	98	198,1%	110	222,4%
Приморский край	39	—****	43	—****	52	—***
Псковская область	22	6,6%	24	7,1%	27	—***
Республика Адыгея	15	6,6%	15	7,0%	17	1691,9%
Республика Алтай	3	10,4%	3	15,6%	4	—***

Таблица 3. Продолжение

Регион	2023		2024		2025	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора
Республика Башкортостан	84	14,6%	91	15,7%	103	17,8%
Республика Бурятия	19	15,2%	21	9,1%	24	—***
Республика Дагестан	51	27,7%	53	29,0%	58	—***
Республика Ингушетия	14	69,3%	15	73,8%	16	—***
Республика Калмыкия	6	20,8%	7	29,3%	7	165,5%
Республика Карелия	18	17,5%	20	19,4%	24	23,1%
Республика Коми	26	30,6%	28	2,7%	31	864,8%
Республика Крым	36	7,1%	40	7,8%	47	—***
Республика Марий Эл	16	11,4%	17	12,3%	19	—****
Республика Мордовия	25	29,9%	27	32,3%	31	—***
Республика Саха (Якутия)	15	15,2%	17	16,8%	20	—***
Республика Северная Осетия — Алания	19	94,4%	21	79,4%	23	—***
Республика Татарстан	131	22,0%	140	23,6%	159	26,6%
Республика Тыва	4	—****	4	24,8%	5	28,3%
Республика Хакасия	19	—****	20	17,3%	23	27,2%
Ростовская область	115	14,4%	125	12,9%	144	13,4%
Рязанская область	33	14,4%	36	21,0%	42	42,8%
Самарская область	100	21,7%	107	23,3%	121	—***
Санкт-Петербург	145	15,4%	156	16,2%	177	3,7%
Саратовская область	116	24,4%	121	25,3%	130	27,3%
Сахалинская область	12	87,4%	14	172,8%	16	—****
Свердловская область	188	24,8%	198	26,1%	219	28,8%
Севастополь	11	5,0%	12	8,7%	14	—****
Смоленская область	19	10,8%	21	15,7%	24	—***
Ставропольский край	156	19,1%	163	26,8%	175	—****
Тамбовская область	24	10,0%	27	16,3%	31	19,1%
Тверская область	49	10,2%	53	8,8%	61	—****
Томская область	38	25,4%	41	27,6%	47	—***
Тульская область	34	—****	37	12,9%	42	—***
Тюменская область без автономных округов	51	23,6%	55	25,6%	64	29,6%
Удмуртская Республика	40	19,5%	43	20,9%	49	23,2%
Ульяновская область	41	14,3%	44	71,5%	49	1041,9%
Хабаровский край	39	2,2%	42	14,8%	47	—****
Ханты-Мансийский автономный округ	45	39,1%	48	41,8%	54	—***
Челябинская область	159	29,2%	169	31,1%	189	34,7%
Чеченская Республика	33	—****	35	—****	39	—****
Чувашская Республика	47	29,2%	50	31,1%	55	—***
Чукотский автономный округ	1	873,7%	1	1940,5%	1	—****
Ямало-Ненецкий автономный округ	8	30,1%	8	33,4%	10	40,0%
Ярославская область	45	18,7%	48	20,0%	54	—***

**Примечание:** \* — при применении тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК; \*\* — ЦИ — целевой индикатор; \*\*\* — на момент выхода статьи ЦИ региона не был установлен; \*\*\*\* — в течение двух лет подряд не запланировано снижение ЦИ.

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

регионов анализ продемонстрировал достижение целевого показателя больше 100%, такие значения объясняются тем, что применение ДАТ с тикагрелором в течение года у пациентов с ОКС позволит

предотвратить больше смертей, чем требуется для достижения целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК", установленного в регионе. Кроме того, вклад в достижение целевого значения,

выраженный в процентах, зависит от разницы абсолютных значений запланированных уровней смертности, и в том случае, когда данная разница невелика, относительный показатель вклада может иметь значения существенно выше 100%.

Следует отметить, что в Государственной программе "Развитие здравоохранения" представлен целевой индикатор по достижению национальной цели развития по сохранению населения, здоровью и благополучию людей — ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) при рождении. Данный целевой индикатор интегрально включает в себя уровни смертности, в т.ч. от БСК. Таким образом, интересным является исследование влияния медицинских технологий на ОПЖ при рождении. Однако данного рода исследования потребуют предварительных методологических изысканий и разработок в части моделирования повозрастных рисков смертности с последующим расчетом ОПЖ для годовых временных периодов, которые будут включены в горизонт оценки влияния изучаемой медицинской технологии.

Субсидии на обеспечение профилактики развития ССЗ и ССО в амбулаторных условиях у пациентов высокого риска, перенесших сердечно-сосудистые события, выделяются в целях обеспечения достижения целей, показателей и результатов ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" как части Государственной программы "Развитие здравоохранения", в первую очередь для достижения целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК"<sup>14</sup>.

Выбор препарата в каждом отдельном случае должен определяться лечащим врачом и основываться на соответствующих клинических рекомендациях. Однако при планировании лекарственного обеспечения пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события, на уровне субъектов РФ, представляется целесообразным руководствоваться также целями ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". Такой подход позволит обеспечить целевое расходование выделяемых на лекарственное обеспечение средств и будет способствовать скорейшему достижению целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения", прежде всего индикатора "снижение смертности населения от БСК".

В настоящей работе показано, что применение тикагрелора у пациентов с ОКС и пациентов с ИМ в анамнезе сможет оказать значительное влияние на выполнение целевого индикатора по "снижению смертности населения от БСК" — на 8,0% в 2023г и 30,3% в 2024г, что важно учитывать при плани-

ровании лекарственного обеспечения пациентов, перенесших ОКС и ИМ в рамках Субсидий, выделяемых на обеспечение профилактики развития ССЗ и ССО высокого риска, перенесших сердечно-сосудистые события.

**Ограничения исследования.** Необходимо отметить, что полученные результаты следует интерпретировать с учетом определенных ограничений исследования. Настоящее исследование основывается на результатах, полученных в ходе многоцентровых зарубежных клинических исследований. Эффективность рассмотренных схем терапии в реальной российской практике может отличаться в связи с отличиями в исходных характеристиках пациентов, методов их ведения, а также приверженности терапии. Кроме того, в исследовании PEGASUS приведены значения показателя только за 3-й год, поэтому для получения данных за 1-й и 2-й год была сделана интерполяция, допускающая равномерность распределения событий. Доля пациентов высокого ишемического риска бралась на основании данных американского регистра ACTION Registry® — GWGTG™, в российской практике доля пациентов высокого ишемического риска может отличаться.

Еще одна группа ограничений связана с популяцией пациентов. В работе сделано допущение о терапии ДАТ всех пациентов с ОКС (за исключением пациентов с ТЛТ) в первый год и всех пациентов с ИМ во второй и третий, что отражает возможную максимальную выгоду от расширения практики применения тикагрелора вместо клопидогрела/АСК. Кроме того, считалось, что пациенты с ИМ получают ДАТ в течение трех лет, однако пациенты обеспечиваются за счет программы льготного лекарственного обеспечения только в течение двух лет с даты постановки на диспансерный учет, что может существенно снизить комплаентность в третий год терапии. Еще одно допущение было сделано об одномоментном переключении между терапиями, что не реализуется в реальной практике. Поэтому в итоге эффект от расширения практики применения тикагрелора может быть несколько переоценен. С другой стороны, в работе не учтены пациенты с ОКС, которым была проведена ТЛТ, однако в инструкции по медицинскому применению [8] тикагрелора отсутствуют данные ограничения.

### Заключение

Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволит обеспечить существенный вклад в достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в РФ.

**Отношения и деятельность.** Публикация результатов исследования при поддержке компании Астра-Зенека Фармасьютикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

<sup>14</sup> Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024г и на плановый период до 2030г, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2021г № 2765-р; Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения".

## Литература/References

1. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
2. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
3. Vonasa MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1368-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.768.
4. Zhuravleva MV, Zyryanov SK, Paleev FN, et al. 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.) Журавлева М.В., Зырянов С.К., Палеев Ф.Н. и др. 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.
5. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4819. (In Russ.) Журавлева М.В., Зырянов С.К., Палеев Ф.Н. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" в периоде 2022-2024гг. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4819. doi:10.15829/1560-4071-2021-4819.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
7. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):113-63. (In Russ.) Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):113-63. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-113-163.
8. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
9. Bradley SM, Hess GP, Stewart P, et al. Implications of the PEGASUS-TIMI 54 trial for US clinical practice. *Open Heart*. 2017;4:e000580. doi:10.1136/openhrt-2016-000580.
10. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6. doi:10.2165/00019053-200725010-00002.

## Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла при артериальной гипертензии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением

Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш.

**Цель.** В открытом клиническом исследовании оценить эффективность и влияние на метаболические показатели тройной антигипертензивной комбинированной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом (периндоприл А) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), у которых не наблюдали адекватного ответа на двойную антигипертензивную терапию в течение не менее 4 нед.

**Материал и методы.** В исследование были включены 68 взрослых пациентов в возрасте от 42 до 64 лет (51 (47; 60) год) с АО, стабильной ИБС и неконтролируемой АГ, несмотря на лечение двумя препаратами: ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных). В исследовании пациенты в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата после назначения свободной тройной комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла в соответствующих дозировках получали одну из следующих дозировок фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла в течение 24 нед.: 1 группа (n=34) — 10/2,5/10 мг и 2 группа (n=34) — 5/1,25/5 мг по одной таблетке ежедневно. Анализ первичной конечной точки заключался в оценке изменения средних систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в положении сидя от исходного уровня к 24 нед. наблюдения. Вторичные конечные точки эффективности включали долю пациентов, достигших целевых средних значений САД и ДАД для данной категории пациентов в положении сидя 120–130 мм рт.ст. и 70–79 мм рт.ст., соответственно, на 12, 16, 20 и 24 нед. Безопасность оценивали на протяжении всего исследования. Влияние на метаболические показатели оценивали на 24 нед. исследования.

**Результаты.** Исследование завершили 67 (98,5%) пациентов. Среднее снижение артериального давления от исходного уровня (1 группа 159/96 мм рт.ст.; 2 группа 161/95 мм рт.ст.) к 24 нед. (1 группа 126/76 мм рт.ст.; 2 группа 132/84 мм рт.ст.) было значимым (обе группы  $p < 0,0001$ ). Доля пациентов, достигших к 24 нед. целевых средних значений САД (120–130 мм рт.ст.) и ДАД (70–79 мм рт.ст.) в положении сидя были в 1 группе 80,16% и 79,28%, соответственно; в 2 группе — 65,32% и 70,06%, соответственно. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы не были. Назначение указанных ФК независимо от доз отдельных компонентов в комбинации сопровождалось не только метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов, снижением хронического воспаления, но и ассоциировалось со снижением концентрации лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани, повышением чувствительности тканей к лептину, а также уменьшением размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки.

**Заключение.** Тройная ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в двух различных дозировках является эффективной, безопасной и хорошо переносимой у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО.

**Ключевые слова:** амлодипин, артериальная гипертензия, индапамид, ишемическая болезнь сердца, лептин, периндоприл, тройная комбинация, фиксированная комбинация, эффективность.

**Отношения и деятельность.** Оба автора сообщили, что являются лекторами компании АО Сервье. Статья подготовлена при информационной поддержке компании Сервье.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Полякова Е. А.\* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Халимов Ю. Ш. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-7755-7275.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): polyakova\_ea@yahoo.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация.

Рукопись получена 18.12.2023

Рецензия получена 09.01.2024

Принята к публикации 15.01.2024



**Для цитирования:** Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш. Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла при артериальной гипертензии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5753. doi:10.15829/1560-4071-2024-5753. EDN ZYLQKV

## Triple fixed-dose combination of amlodipine, indapamide and perindopril for hypertension in patients with stable coronary artery disease and abdominal obesity

Polyakova E. A., Khalimov Yu. Sh.

**Aim.** In an open-label clinical trial, to evaluate the effectiveness and impact on metabolic parameters of triple antihypertensive combination therapy with amlodipine, indapamide and perindopril arginine (perindopril A) in patients with hypertension (HTN) and stable coronary artery disease (CAD) in combination with abdominal obesity (AO), who have not had an adequate response to dual antihypertensive therapy for at least 4 weeks.

**Material and methods.** The study included 68 adult patients aged 42 to 64 years (51 (47; 60) years) with AO, stable CAD and uncontrolled HTN, despite treatment with two drugs: an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and a thiazide and thiazide-like diuretic. In the study, patients, in accordance with the general characteristics of the drug, after prescribing a free triple-dose combination of amlodipine, indapamide, perindopril in appropriate dosages, received one of the

following combination of amlodipine/indapamide/perindopril for 24 weeks: group 1 (n=34) — 10/2,5/10 mg and group 2 (n=34) — 5/1,25/5 mg, one tablet daily. The analysis of the primary endpoint was to assess the change in mean systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in the sitting position from baseline to 24 weeks. Secondary efficacy endpoints included the proportion of patients achieving target mean SBP and DBP values for this category in the sitting position of 120-130 mm Hg and 70-79 mm Hg, respectively, at 12, 16, 20 and 24 weeks. Safety was assessed throughout the study. The effect on metabolic parameters was assessed at 24 weeks of the study.

**Results.** Sixty-seven (98,5%) patients completed the study. The mean decrease in blood pressure from the initial level (group 1 159/96 mm Hg; group 2 161/95 mm Hg) to 24 weeks (group 1 126/76 mm Hg; group 2 132/84 mm Hg) was significant ( $p < 0,0001$  for all). The proportion of patients who reached the target mean values of SBP (120-130 mm Hg) and DBP (70-79 mm Hg) in the sitting position by 24 weeks was 80,16% and 79,28% in group 1, respectively; in group 2 — 65,32% and 70,06%, respectively. No serious adverse events were recorded. Its administration, regardless of the doses of individual components in combination, was accompanied not only by metabolic neutrality in relation to carbohydrate, lipid and purine metabolism, a decrease in chronic inflammation, but was also associated with a decrease in serum leptin concentration and subcutaneous adipose tissue, an increase in tissue sensitivity to leptin, as well as a decrease in the size of adipocytes in subcutaneous fat.

**Conclusion.** Triple fixed-dose of amlodipine/indapamide/perindopril in two different dosages is effective, safe and well tolerated in patients with HTN and stable CAD in combination with AO.

**Keywords:** amlodipine, hypertension, indapamide; cardiac ischemia, leptin, perindopril, triple combination, fixed-dose combination, efficiency.

**Relationships and Activities.** Both authors reported that they are lecturers of the Servier company. The manuscript was prepared with the information support of the Servier company.

Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Polyakova E. A.\* ORCID: 0000-0002-3231-6152, Khalimov Yu. Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275.

\*Corresponding author: polyakova\_ea@yahoo.com

**Received:** 18.12.2023 **Revision Received:** 09.01.2024 **Accepted:** 15.01.2024

**For citation:** Polyakova E. A., Khalimov Yu. Sh. Triple fixed-dose combination of amlodipine, indapamide and perindopril for hypertension in patients with stable coronary artery disease and abdominal obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5753. doi:10.15829/1560-4071-2024-5753. EDN ZYLQKV

### Ключевые моменты

Терапия фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, ожирением и стабильной ишемической болезнью сердца:

- способствует стойкому контролю и достижению целевых показателей артериального давления;
- улучшает структурные показатели сердца в виде снижения индекса массы миокарда левого желудочка и уменьшения индекса объема левого предсердия;
- отличается метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов;
- уменьшает проявления хронического воспаления и концентрацию лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани;
- наряду с уменьшением размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки повышает чувствительность тканей к лептину.

Артериальная гипертензия (АГ) является ключевым фактором глобального бремени поражения сердечно-сосудистой системы, ведущей причиной заболеваемости и смертности, связанной с болезнями системы кровообращения [1, 2]. Между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых заболеваний существует прямая связь. В Российской Федерации (РФ) высокая распространенность АГ наблюдается во всех возрастных груп-

### Key messages

Therapy with a fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension, obesity and stable coronary artery disease:

- promotes stable control and achievement of target blood pressure levels;
- improves cardiac structural parameters in the form of a decrease in the left ventricular mass index and a decrease in the left atrium volume index;
- is characterized by metabolic neutrality in relation to carbohydrate, lipid and purine metabolism;
- reduces the manifestations of chronic inflammation and the concentration of serum leptin and subcutaneous adipose tissue;
- along with a decrease in the adipocyte size of subcutaneous fatty tissue, it increases the sensitivity of tissues to leptin.

пах, ею страдает каждый третий взрослый человек, и на нее приходится почти 10% всех смертей [2]. Данные исследования ЭССЕ-РФ показали высокую распространенность АГ среди трудоспособного населения, которая составляет 41,7% [2, 3], что усугубляется низкой осведомленностью о скрининге, диагностике и возможном лечении для достижения адекватного контроля АД [3-5]. По данным недавнего метаанализа, установлено двукратное увеличение риска инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) при увеличении систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст., соответственно, что переводит пациентов в кате-

горию очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [6]. Наряду с этим значимый вклад в общий ССР и поддержание высокого АД вносит сопутствующее ожирение, эпидемия которого регистрируется в последние годы [3, 4]. Дисбаланс метаболической активности избыточных жировых депо сопровождается негативными нейрогуморальными эффектами на сердечно-сосудистую систему, повышая риск развития и прогрессирования ИБС [7]. Контроль АД у таких пациентов продолжает оставаться проблемой, учитывая сопутствующие ожирению дислипидемию, гиперурикемию, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, которые можно объединить понятием метаболический синдром [3, 4]. В связи с ростом распространенности абдоминального ожирения (АО) и АГ среди трудоспособного населения РФ актуальным остается поиск эффективных схем лечения АГ у коморбидных пациентов [3, 5]. Своевременное выявление и лечение необходимы для достижения контроля над АГ и снижения долгосрочного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от всех причин [3].

Основываясь на данных отечественных клинических рекомендаций по АГ у взрослых, для эффективного лечения необходимо назначение более одного антигипертензивного препарата [5]. Более двух третей пациентов с АГ нуждаются в лечении как минимум двумя и не менее четверти пациентов — тремя антигипертензивными препаратами из разных классов для достижения целевого уровня АД [8]. Комбинированная терапия в виде фиксированных комбинаций (ФК) является приоритетной, за счет фармакологического и физиологического синергизма между молекулами разных классов препаратов, что может не только лежать в основе более выраженного и стойкого снижения АД, но и лучшей переносимости, большей метаболической нейтральности, повышая таким образом приверженность пациентов к лечению, как, например, комбинация дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) пролонгированного действия и тиазидоподобного диуретика ввиду установленного профиля эффективности и безопасности отдельно взятых препаратов в снижении АД и уменьшении сердечно-сосудистых конечных точек, включая инсульт, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность [5, 6].

Пациентам с ИБС, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии в течение 2-4 нед., отечественные клинические рекомендации по АГ у взрослых указывают на необходимость назначения тройной комбинации, как правило, блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с блокатором кальциевых каналов или  $\beta$ -блокатором и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, преимущественно в форме ФК [5]. Известно, что при на-

значении двойной комбинированной терапии АГ от 23 до 52% пациентов нуждаются как минимум в трех антигипертензивных препаратах для адекватного контроля АД [6]. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность пациентов очень высокого ССР, которые не отвечают или неадекватно реагируют на двойную комбинированную терапию в подборе оптимальных ФК препаратов. В связи с этим предпринято открытое клиническое наблюдательное исследование по оценке эффективности и влияния на метаболические показатели ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, у которых не наблюдали адекватного ответа на двойную антигипертензивную терапию, проводимую в течение не менее 4 нед. для достижения адекватного контроля АД наряду с улучшением соблюдения режима лечения, что часто подчеркивается как проблема в достижении целевых показателей.

### Материал и методы

**Дизайн исследования.** Открытое наблюдательное исследование с распределением пациентов в одну из двух групп лечения с использованием ФК амлодипин/индапамид/периндоприл для лечения АГ у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим АО при отсутствии антигипертензивного эффекта на фоне двойной комбинированной терапии.

Протокол одобрен локальным этическим комитетом, а все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013г).

Дизайн исследования включал двухнедельную фазу скрининга для получения всей необходимой информации о пациенте и 24-недельную фазу лечения.

**Исследуемая выборка.** Включено 68 пациентов в возрасте от 42 до 64 лет (51 (47; 60) год), из них 38 (55,9%) мужчин.

Критериями включения были: наличие стабильной ИБС, АО и неконтролируемой АГ по данным офисного измерения (среднее САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и среднее ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст.), не сумевшие достичь снижения АД  $< 140/90$  мм рт.ст., несмотря на лечение двумя препаратами: иАПФ и диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных).

Диагноз АГ был установлен в соответствии с действующими Российскими рекомендациями по артериальной гипертензии у взрослых (2020г) [5]. Диагноз стабильной ИБС был установлен в соответствии с действующими Российскими рекомендациями по стабильной ишемической болезни сердца (2020г) [9]. Диагноз АО был установлен в соответствии с действующими Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (2022г) [3].

Двойная антигипертензивная терапия подразумевала регулярный прием пациентом свободной комбинации иАПФ и диуретика (из группы тиазидных и тиазидоподобных) в течение не менее 4 нед. до включения в исследование. За отсутствие антигипертензивного эффекта принимали недостижение пациентом средних значений офисного АД <140/90 мм рт.ст.

Все пациенты в течение всего исследования и не менее 3 мес. до включения регулярно получали сопутствующую антиишемическую терапию антиагрегантом, бета-адреноблокатором и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с действующими отечественными рекомендациями [9]. Всем пациентам были даны инструкции по немедикаментозной коррекции образа жизни.

Критерии невключения в исследование: злокачественная АГ, гипертонический криз, вторичный характер АО и АГ, нестабильное течение ИБС, хроническая сердечная недостаточность с промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка ниже II функционального класса (NYHA), выраженная брадикардия, значимые нарушения ритма сердца и проводимости, инсульт в анамнезе, злокачественное новообразование в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, тяжелая патология печени, инфекционный эндокардит, гипотиреоз и гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, непереносимость компонентов лекарственной терапии, предшествующая терапия амлодипином, алкоголизм, наркомания.

Комплаентность оценивали на каждом визите: на 12, 16, 20, и 24 нед. путем оценки дневника пациента (на основании подсчета количества дней, когда пациент отмечал прием препарата по отношению к количеству дней между визитами, пропуск в записи приема означал не принятую таблетку).

**Объективное обследование и измерение АД.** АД в положении сидя измеряли методом Короткова в соответствии с рекомендациями [5]. Перед измерением офисного АД пациент был расслаблен, сидел на стуле, поставив ноги на пол, опираясь на спину в течение 3-5 мин, не разговаривал и не двигался. После соблюдения этих условий проводили регистрацию среднего АД на основании 3 измерений с интервалом в минуту. АД оценивали исходно, на 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед.

Всем обследованным проведены измерения роста, веса, окружности талии, рассчитан индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>).

**Исследуемая терапия.** Пациенты были распределены в соответствующие группы путем присвоения им уникального номера при соответствии критери-

ям включения и не включения в исследование. В исследовании пациенты получали одну из следующих дозировок ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в течение 24 нед.: 1 группа (n=34) — 10/2,5/10 мг и 2 группа (n=34) — 5/1,25/5 мг по одной таблетке ежедневно. Назначение препарата происходило после назначения свободной тройной комбинации в соответствующих дозах, в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, одобренной к применению в Российской Федерации<sup>1</sup>.

Распределение в одну из двух групп основывалось на анализе истории болезни пациента. Если пациент в предшествующей двойной комбинированной терапии получал максимальные дозы иАПФ с диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных), его распределяли в 1 группу, если же предшествующая двойная комбинация проводилась иАПФ и диуретиком в средних дозах, то распределение проводили во 2 группу.

После начала исследуемой терапии пациентов наблюдали 1 раз в неделю с 1 по 4 нед., а затем каждые 4 нед. до 24 нед.

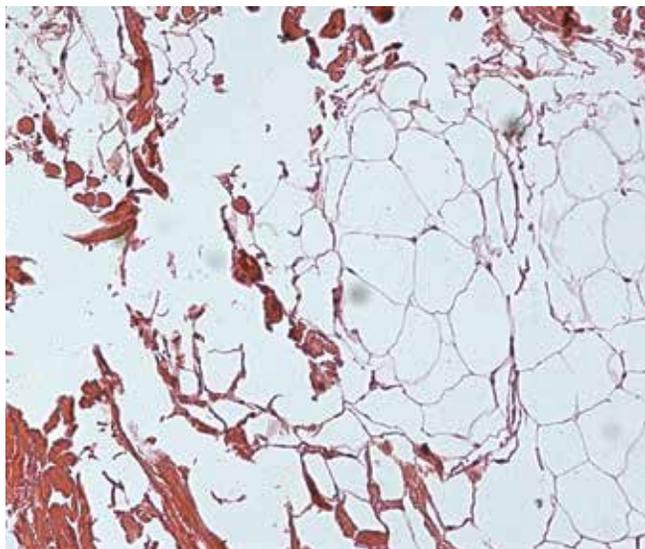
**Конечные точки.** Первичной конечной точкой была оценка эффективности изменения средних значений офисного САД и ДАД в положении сидя к 24 нед. наблюдения по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные конечные точки эффективности включали долю пациентов, достигших целевых средних офисных значений САД и ДАД для данной категории пациентов с АГ и сопутствующей ИБС в положении сидя: 121-130 мм рт.ст. и 70-79 мм рт.ст., соответственно, на 12, 16, 20 и 24 нед. Также в качестве вторичной конечной точки эффективности оценивали долю пациентов, достигших средних значений САД и ДАД <140 мм рт.ст. и <90 мм рт.ст.

Безопасность оценивали в отношении развития нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений или серьезных нежелательных реакций на лекарственные препараты, а также нежелательных явлений, возникших во время лечения на протяжении всего исследования. Тяжесть нежелательных явлений оценивали по трехбалльной шкале как легкую (преходящее явление, не требующее специального лечения или вмешательства и, как правило, не мешающее повседневной деятельности), среднюю (ощущение, облегчаемое простым лечением, которое обычно влияет на повседневную активность) и тяжелую (событие, требующее терапевтического вмешательства, нарушающее повседневную активность).

**Лабораторные исследования.** Образцы крови забирали исходно до начала исследуемой терапии и на 24 нед. после 12 часового голода в вакуумные пробирки LIND-VAC (OÜ InterVacTechnology, Эстония), покры-

<sup>1</sup> Общая характеристика лекарственного препарата Трипликсам. РУ ЛП-№(002311)-(РГ-РУ) от 05.05.2023.



**Рис. 1.** Образец подкожного жира с выраженными адипоцитами и единичными сосудами и тонкими прослойками соединительной ткани. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 200$ .

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

тые сухим активатором образования сгустка для ускорения свертывания крови, далее — центрифугировали 10 мин при комнатной температуре (3000 об./мин). Полученную сыворотку помещали в стерильные эппендорфы, затем хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента исследования. Стандартными биохимическими методами были определены концентрации показателей липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, калия, С-реактивного белка (высокочувствительным методом) сыворотки крови. Концентрации растворимого рецептора лептина, лептина, интерлейкина-6, инсулина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США).

Индекс свободного лептина рассчитывали как отношение концентрации лептина крови (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора лептина (нг/мл), умноженное на 100. Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле малой модели гомеостаза.

**Исследование подкожной жировой ткани.** Аспирационную биопсию подкожной жировой ткани выполняли исходно до начала исследуемой терапии и на 24 нед. по известной методике из окологупочной области с одной стороны от пупка с использованием шприцев объемом 20 мл и игл 16G (1,6\*4,0 мм) в асептических условиях под местной анестезией (2% sol. Lidocaini). После взятия часть материала хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента лабораторного анализа.

Морфологический анализ образцов подкожной жировой клетчатки проводили в четырех видимых фрагментах жировой ткани, окрашенных гематоксилин-эозином (рис. 1).

Образцы исследовали под световым микроскопом Nikon Nis-E (Nikon Corporation, Япония) при 400-кратном увеличении, проводя морфометрическое исследование адипоцитов с расчётом размера клеток, используя возможности программы NIS-Elements BR (версия 4.3) (Nikon Corporation, Япония). Измерение размера адипоцитов проводили по наибольшему диаметру не менее, чем в трех полях зрения с вычислением среднего значения диаметра не менее, чем 10 адипоцитов.

В образцах подкожной жировой ткани определяли концентрацию тканевого белка лептина. Подготовка образцов для анализа концентрации белка состояла в гомогенизации замороженных фрагментов тканей в пробирках для центрифугирования объемом 2 мл с металлическими шариками с использованием лизата TissueLyser LT (QIAGEN, США). Выделение белка производили с использованием буфера (50 мМ трис- $\text{HCl}$ , pH-7,6; 150 мМ  $\text{NaCl}$ ; 5 мМ  $\text{EDTA}$ , pH-7,5; 100 мМ  $\text{NaF}$ ; 1% дезоксихолат натрия; 1% Triton X • 100; 10% глицерин; PMSF (1 мМ);  $\text{NaF}$  (100 мМ),  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (10 мМ);  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  (1 мМ); коктейль с ингибиторами протеазы ROCHE cOmplete™ (Roche, США)), затем образцы центрифугировали при  $14000\text{ g}/+4^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин.

В полученных супернатантах определяли концентрацию лептина методом иммуноферментного анализа (DRG, США).

**Инструментальные исследования.** Двухмерная эхокардиография сердца выполнена всем пациентам на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension (GE, США) одновременно с дуплексным сканированием брахиоцефальных артерий и исследованием параметров комплекса интимомедиа общих сонных артерий.

Всем пациентом исходно и на 24 нед. наблюдения выполняли стандартное электрокардиографическое исследование в 12 отведениях.

**Статистический анализ.** Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., США). Для количественных показателей проверка вида распределения проводилась путем построения гистограмм распределения и с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Так как подавляющее большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального, при их описании использовались медиана и квартили (Me (Q1; Q3)). Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента.

Сравнение несвязанных количественных переменных проводилось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, сравнение связанных (парных) количественных пе-

Таблица 1

Исходные демографические данные пациентов из групп 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=34)	Все (n=68)
<b>Пол, n (%)</b>			
Мужчины	19 (55,8)	19 (55,8)	38 (55,8)
Женщины	15 (44,1)	15 (44,1)	30 (44,1)
<b>Возраст, лет</b>			
Me (Q1; Q3)	50 (45; 60)	52 (48; 62)	51 (47; 60)
Диапазон	42-64	44-64	42-64
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>			
Me (Q1; Q3)	28,1 (24,3; 31,8)	26,2 (23,2; 31,0)	27,3 (23,9; 32,2)
Диапазон	21,9-36,2	22,7-35,7	21,9-36,2
<b>Окружность талии, Me (Q1; Q3), см</b>			
Мужчины	100,2 (91,7; 113,8)	102,0 (92,9; 111,4)	101,8 (92,0; 112,1)
Женщины	95,8 (83,6; 105,8)	93,5 (81,7; 103,1)	94,1 (82,0; 104,6)
<b>Терапия иАПФ + диуретик в анамнезе, n (%)</b>			
Терапия высокими дозами	34 (100)	0	34 (50)
Терапия средними дозами	0	34 (100)	34 (50)

**Сокращения:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, Me — медиана, Q — квартиль.

ременных проводилось с использованием парного критерия Уилкоксона. Для статистического сравнения качественных переменных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Корреляция между изучаемыми параметрами и показателями проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия результатов считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . С учетом эффекта множественных сравнений корректировка критического значения  $p$  была проведена с помощью формулы Бонферрони.

### Результаты

С целью отбора пациентов в исследование был проведен скрининг 97 человек, 68 из которых были включены в исследование и получили одну из двух вариантов комбинаций препаратов: амлодипин/индапамид/периндоприл А, описанных выше. Исследование завершили 67 пациентов, один из них отказался от дальнейшего наблюдения в связи со сменой места жительства.

**Общая характеристика пациентов.** Из 68 пациентов, включенных в исследование, 55,80% составили мужчины и 44,10% — женщины. Средний возраст обследованных составил 51 (47; 60) год, индекс массы тела 27,3 (23,9; 32,2) кг/м<sup>2</sup>, окружность талии у мужчин и у женщин была 101,8 (92,0; 112,1) см и 94,1 (82,0; 104,6) см, соответственно. На момент включения в исследование у всех пациентов диагностирована стабильная ИБС. В целом обе исследуемые группы были однородными по исходным характеристикам (табл. 1).

Все пациенты следовали рекомендациям по терапии и соблюдали режим лечения с комплаентностью не менее чем 90% на протяжении всего наблюдения.

**Первичная конечная точка эффективности терапии.** В 1 группе снижение среднего САД к 24 нед. наблюдения было значимым ( $126 \pm 9$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $159 \pm 11$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$ ), так же как и снижение среднего ДАД ( $76 \pm 6$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $96 \pm 8$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Во 2 группе снижение среднего САД к 24 нед. наблюдения также было значимым ( $132 \pm 7$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $161 \pm 12$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$ ), наряду со снижением среднего ДАД ( $84 \pm 5$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $95 \pm 5$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

**Вторичные конечные точки эффективности терапии.** В 1 группе среднее снижение среднего САД было значимым на 12-й ( $132 \pm 6$  мм рт.ст.), 16-й ( $131 \pm 7$  мм рт.ст.) и 20-й нед. ( $129 \pm 8$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $159 \pm 11$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$  для всех точек сравнения). С таким же значимым снижением в отношении среднего ДАД на 12-й нед. ( $82 \pm 4$  мм рт.ст.), 16-й нед. ( $82 \pm 6$  мм рт.ст.) и 20-й нед. ( $81 \pm 5$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $96 \pm 8$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$  для всех точек сравнения).

Во 2 группе среднее снижение среднего САД было также значимым на 12-й нед. ( $135 \pm 7$  мм рт.ст.), 16-й ( $132 \pm 5$  мм рт.ст.) и 20-й нед. ( $133 \pm 7$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $161 \pm 12$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$  для всех точек сравнения). Вместе с этим значимо снизилось и среднее значение среднего ДАД на 12-й ( $85 \pm 4$  мм рт.ст.), 16-й ( $83 \pm 7$  мм рт.ст.) и 20-й нед. ( $83 \pm 7$  мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ( $95 \pm 5$  мм рт.ст.) ( $p < 0,0001$  для всех точек сравнения).

В 1 группе доля пациентов, ответивших на лечение снижением среднего САД  $< 140$  мм рт.ст., на 12,

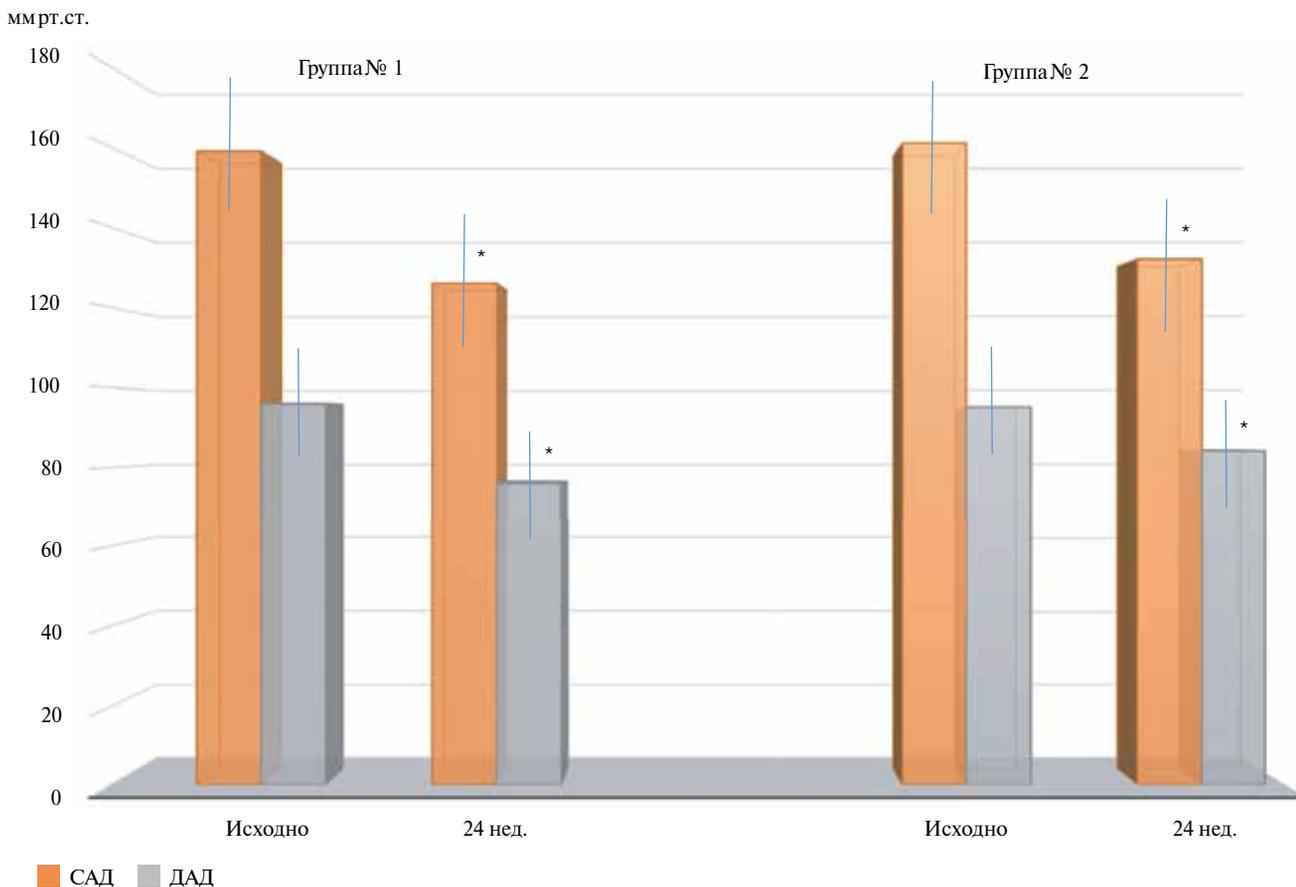


Рис. 2. Динамика АД в группах 1 и 2.

Примечание: \* —  $p < 0,0001$  по сравнению с исходным значением.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

16, 20 и 24 нед. составила 72,08%, 75,16%, 78,93% и 86,01%, соответственно, наряду с ответом среднего ДАД <90 мм рт.ст. к 12, 16, 20 и 24 нед., снижение которого составило 70,11%, 71,39%, 76,89% и 83,15%, соответственно.

Во 2 группе доля пациентов, ответивших на лечение снижением среднего САД <140 мм рт.ст., на 12, 16, 20 и 24 нед. составила 62,07%, 65,18%, 70,54% и 73,70%, соответственно, наряду с ответом среднего ДАД <90 мм рт.ст. к 12, 16, 20 и 24 нед., снижение которого составило 56,62%, 76,10%, 76,77% и 78,96%, соответственно.

В целом к концу 24-й нед. наибольшая доля пациентов из обеих групп лечения достигла стабильного снижения среднего АД <140/90 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем АД и АД на 12 нед.

В соответствии с действующими отечественными клиническими рекомендациями, целевым уровнем АД для пациентов с АГ и сопутствующей ИБС в возрасте 18-69 лет, т.е. очень высокого ССР, является диапазон САД 120-130 мм рт.ст. и диастолического 70-79 мм рт.ст., доля пациентов, достигших к 24 нед. таких показателей САД и ДАД, были в 1 группе

80,16% и 79,28%, соответственно; во 2 группе 65,32% и 70,06%, соответственно.

**Нежелательные явления.** Нежелательные реакции на фоне проводимой терапии были зарегистрированы у 2 (5,88%) пациентов в 1 группе и у 2 (6,06%) пациентов во 2 группе.

У пациентов из 1 группы это были: у одного пациента — пастозность голеней, слабой интенсивности, не требующая отмены лечения и назначения дополнительной терапии, вероятнее всего связанная с действием амлодипина в составе ФК. У второго пациента нежелательное явление проявилось назофарингитом слабой интенсивности, не требующим отмены лечения; была назначена дополнительная терапия, с выздоровлением через 6 суток.

У пациентов из 2 группы также зарегистрировано 2 нежелательных явления — оба слабой интенсивности, не связанные с приемом изучаемых ФК препаратов, не требовавших отмены лечения и назначения дополнительной терапии. В одном случае это был пульпит 26 зуба, в другом — вывих правого плечевого сустава.

**Лабораторные и инструментальные данные.** Назначение ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, не-

Таблица 2

## Динамика лабораторных показателей сыворотки крови

Показатель	Группа 1, исходно/24 нед.	Группа 2, исходно/24 нед.
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,9/5,2±1,7	5,6±1,8/5,4±1,6
Креатинин, мкмоль/л	79,2±12,8/75,0±17,5	80,7±14,1/78,6±15,9
Мочевая кислота, мкмоль/л	313,5±39,1/321,8±42,7	331,5±42,4/339,4±45,0
Калий, ммоль/л	4,13±0,8/4,22±0,9	4,25±0,9/4,19±0,7
Общий холестерин, ммоль/л	3,7±0,8/3,8±0,7	3,8±0,6/3,9±0,8
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,8±0,4/1,8±0,4	1,8±0,3/1,9±0,3
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,93±0,27/0,92±0,23	0,89±0,29/0,90±0,25
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,5/1,7±0,4	1,9±0,6/1,8±0,4
С-реактивный белок (высокочувствительный), мг/л	3,6±0,9/2,6±0,6*	3,7±0,9/2,6±0,5*
Интерлейкин-6, пг/мл	9,8±2,0/7,5±1,4*	9,6±2,1/7,4±1,1*
Инсулин, мкМЕ/мл	19,7±3,7/19,0±3,3	20,5±4,1/19,8±3,5
Индекс НОМА-IR	4,8±1,1/4,7±1,0	5,1±1,2/5,0±1,2
Лептин (мужчины), нг/мл	16,2±2,7/13,9±2,1*	17,0±2,9/14,8±2,2*
Лептин (женщины), нг/мл	37,5±4,8/29,8±4,4*	34,8±4,2/27,6±4,9*
РРЛ (мужчины), нг/мл	9,2±1,9/9,7±1,7	9,4±1,9/9,9±1,9
РРЛ (женщины), нг/мл	11,8±2,7/12,1±3,3	12,1±2,6/12,9±3,2
Индекс свободного лептина (мужчины)	176,1±50,2/143,3±44,5*	180,9±51,7/149,5±39,6*
Индекс свободного лептина (женщины)	317,8±64,1/246,3±58,7*	287,6±52,8/213,9±47,3*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

**Сокращения:** ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РРЛ — растворимый рецептор лептина, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности по малой модели гомеостаза.

**Таблица 3**  
Динамика содержания белка лептина  
в подкожной жировой ткани у мужчин и женщин

Показатель	Группа 1, исходно/24 нед.	Группа 2, исходно/24 нед.
Лептин (мужчины), нг/мл	18,6±3,1/14,3±2,6*	19,1±3,2/15,9±2,8*
Лептин (женщины), нг/мл	39,7±5,8/31,5±5,1*	40,1±5,4/33,0±4,8*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

зависимо от дозы, сопровождалось не только метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов, снижением признаков хронического воспаления, но и ассоциировалось со снижением концентрации лептина в сыворотке крови, повышением чувствительности тканей к лептину (табл. 2).

Наряду со снижением концентрации лептина сыворотки крови на фоне обеих стратегий терапии как у мужчин, так и у женщин установлено снижение содержания белка лептина в подкожной жировой ткани (табл. 3).

Одновременно с динамикой снижения содержания лептина в сыворотке крови, в подкожной жировой ткани, снижением индекса свободного лептина, что приводит к повышению чувствительности периферических тканей к действию лептина, в обеих исследованных группах показано уменьшение размера адипоцитов подкожной жировой ткани. С 138,7 мкм (109,3-155,2 мкм) до 110,8 мкм (93,4-121,9 мкм) в 1 группе

( $p=0,012$ ) и с 139,1 мкм (108,0-176,5 мкм) до 109,5 мкм (97,4-131,7 мкм) во 2 группе ( $p=0,014$ ).

Динамика эхокардиографических показателей сердца и сосудов представлена в таблице 4. В обеих исследуемых группах выявлено значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка и уменьшение индекса объема левого предсердия к 24 нед., по сравнению с исходным уровнем.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что назначение ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, проведенное в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, у которых не наблюдали адекватного ответа на двойную антигипертензивную терапию в течение не менее 4 нед., приводило к значимому улучшению показателей средних офисных значений САД и ДАД. Высокая антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл ассоциируется с высокой комплаентностью пациентов к установленному режиму лечения. К 24-й нед. лечения большинством пациентов были достигнуты терапевтические цели лечения не только в достижении уровня средних САД  $< 140$  мм рт.ст. и ДАД  $< 90$  мм рт.ст. Клинически значимым результатом стало достижение целевых показателей АД для категории пациентов с АГ и сопутствующей ИБС, т.е. САД 120-130 мм рт.ст. и ДАД 70-79 мм рт.ст., что в течение

Таблица 4

Динамика основных ультразвуковых показателей сердца и сосудов

Показатель	Группа 1, исходно/24 нед.	Группа 2, исходно/24 нед.
Комплекс интима-медиа общих сонных артерий справа, мм	1,3±0,4/1,3±0,6	1,3±0,4/1,2±0,6
Комплекс интима-медиа общих сонных артерий слева, мм	1,4±0,3/1,4±0,4	1,3±0,3/1,3±0,4
Фракция выброса левого желудочка, %	59,3±3,7/60,2±4,3	58,6±3,7/59,0±4,1
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	137,5±17,4/121,7±15,8*	141,3±18,9/123,1±14,9*
Е/А	0,88±0,05/0,97±0,05	0,86±0,05/0,96±0,05
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>3</sup>	38,0±2,9/31,0±2,2*	37,0±3,1/32,5±2,5*
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	9,9±0,9/9,1±0,8	9,7±0,9/9,2±0,8
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10,5±1,0/10,3±0,9	9,8±1,0/9,3±0,8

Примечание: \* — p<0,05 по сравнению с исходным значением.

периода наблюдения сопровождалось отсутствием нежелательных явлений.

В последние годы все чаще отдается предпочтение использованию ФК антигипертензивных препаратов по сравнению с монотерапией или модификацией образа жизни [3, 5, 6]. Монотерапия у коморбидного пациента зачастую является недостаточной для достижения оптимального контроля АД [6]. Комбинация двух и более антигипертензивных препаратов является решением проблемы адекватного контроля АД и снижения ССР [3, 9]. В Российских клинических рекомендациях по АГ у взрослых рекомендовано применение более одного антигипертензивного препарата для контроля АД у таких пациентов, а для улучшения соблюдения режима лечения рекомендуется комбинированная терапия, преимущественно в виде ФК в одной таблетке. Несколько метаанализов пришли к выводу о том, что применение ФК препаратов обеспечивает достаточную эффективность, переносимость и высокую приверженность лечению [5]. Терапия ФК способствует значимому, достаточно быстрому контролю АГ и достижению лучших клинических результатов в странах с высоким, низким и средним уровнем дохода населения [3, 8]. В ряде таких многоцентровых исследований, как Hypertension Optimal Trial (HOT) [10], United Kingdom’s Prospective Diabetes Study (UKPDS) [11], Action to Control Cardiovascular Risk in patients with Diabetes — blood pressure trial (ACCORD) [12], Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [13], Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 Trial [14] и Systolic blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [15], было показано, что пациентам в среднем требовалось два или более антигипертензивных лекарственных препарата, а некоторые нуждались в назначении четырех препаратов для достижения целевого АД. В ряде исследований, таких как ADVANCE, VALUE, PROGRESS, ACCOMPLISH, была продемонстрирована необходимость комбинированной терапии для старта антигипертензивного

лечения [16-18]. Тройная комбинированная терапия на сегодняшний день продолжает изучаться, что особенно актуально у пациентов, которые недостаточно отвечают на двойную комбинацию препаратов. Учитывая потенциальные преимущества ФК при лечении АГ, особенно у коморбидного пациента, разумно рассмотреть возможность их использования в самом начале терапии для достижения лучших результатов лечения пациентов.

В текущем исследовании применение ФК амлодипина, периндоприла А и индапамида у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО обеспечило адекватный контроль АД, которого невозможно было достичь с помощью двойной комбинации антигипертензивных препаратов. Исследование PIANIST ранее подтвердило эффективность и безопасность терапии периндоприлом и индапамидом в комбинации с амлодипином для популяции пациентов с АГ очень высокого и высокого ССР, в т.ч. с сопутствующей ИБС, не достигших целевых уровней АД на предшествующей терапии [19]. Снижение АД в исследовании PIANIST составило в среднем 28,3±13,5/13,8±9,4 мм рт.ст. Целевого уровня АД в исследовании PIANIST достигли 72% пациентов, что согласуется с результатами проведенного исследования.

Другие преимущества ФК включают улучшение соблюдения режима лечения и приверженности, уменьшение количества принимаемых пациентом препаратов, а следовательно, уменьшение количества побочных эффектов по сравнению с однократными дозами [6, 19]. Результаты нашего исследования по безопасности дополняют ранее известные данные и соответствуют известному профилю безопасности ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, изученному ранее [14-19].

Так, назначение данной ФК в различных дозировках сопровождалось не только метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного, пуринового обменов, отсутствия влияния на уровень калия крови, но и снижением выраженности хронического воспаления.

Учитывая сопутствующее АО у пациентов в данном исследовании и известные данные о положительном влиянии иАПФ на метаболические показатели, было важным оценить параметры жировой ткани, учитывая сопутствующую патологию и комбинированное лечение. Так, по результатам наблюдения, помимо стойкого антигипертензивного эффекта впервые были получены данные об улучшении показателей жировой ткани в виде повышения чувствительности тканей к лептину (в виде снижения индекса свободного лептина), снижении концентрации лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани, а также уменьшении размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки. Размер адипоцитов у пациентов с ожирением взаимосвязан с дисбалансом выработки адипоцитокинов в жировой ткани и смещением профиля секреции в сторону воспаления и атерогенных свойств, сопряженных с высоким содержанием лептина [20]. Известно, что хроническая гиперлептинемия ассоциируется с повышением тонуса симпатической нервной системы, повышением уровня ренина в крови и как следствие повышением АД и частоты сердечных сокращений, гипертрофией миокарда, нарушением функции левого желудочка, увеличением частоты ишемических аритмий, дислипидемией, системным воспалением и увеличением размера инфаркта миокарда в эксперименте [21].

Стойкий антигипертензивный и положительный метаболический эффекты, выявленные при наблюдении за пациентами с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, нашли отражение в уменьшении индекса массы миокарда левого желудочка, что в данной категории больных является клинически значимым и снижает общую потребность миокарда в кислороде [22]. Снижение нагрузки давлением на фоне эффективной антигипертензивной терапии на протяжении исследования привело к уменьшению индекса объема левого предсердия, что также крайне важно для категории пациентов высокого ССР, учитывая высокую вероятность развития у них наджелудочковых аритмий, включая фибрилляцию предсердий [23].

Установлено, что гиперлептинемия является значимым фактором риска развития атеросклероза и ИБС [20, 21]. Установлено, что лептин является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с АГ [24]. Повышение индекса свободного лептина отражает нарушение связей в системе лептин-рецептор и отражает механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, а связанная с ожирением гиперлептинемия является причиной развития нечувствительности к лептину, т.е. лептинорезистентности [25]. По данным исследования

Недогоды С. В. и др. (2012), при терапии периндоприлом А пациентов с АГ и ожирением выявлено снижение концентрации лептина крови на 29,7% vs 14,2% на телмисартане ( $p < 0,05$ ) [26]. Данных о влиянии ФК антигипертензивных препаратов на уровень лептина и лептинорезистентность у больных ИБС нет. В представленном исследовании впервые установлено значимое снижение лептинорезистентности на фоне проводимой терапии, что расширяет сведения о патогенетических особенностях терапии и повышает значимость применения ФК амлодипина, индапамида и периндоприла А у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, учитывая влияние комбинации на традиционные и нетрадиционные факторы ССР.

### Заключение

1. Терапия ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в дозировках 5/1,25/5 мг и 10/2,5/10 мг, соответственно, у пациентов с неконтролируемой АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО способствует контролю АД у большинства пациентов.

2. Результаты, полученные в исследовании, были достигнуты при переводе пациентов с двойной комбинированной антигипертензивной терапией иАПФ и диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных), получаемой не менее четырех недель, на тройную ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Так, пациентам, которые получали максимальные дозы иАПФ и диуретика, назначали комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприл 10/2,5/10 мг, а при предшествующей двойной комбинированной терапии средними дозами иАПФ с диуретиком пациенту назначали данную ФК в дозировке 5/1,25/5 мг.

3. Терапия ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в течение 24 нед. отличается метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов, снижает хроническое воспаление и концентрацию лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани, а также повышает чувствительность тканей к лептину, наряду с уменьшением размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки.

4. Достижение контроля АД на фоне терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл улучшает структурные показатели сердца в виде снижения индекса массы миокарда левого желудочка и уменьшения индекса объема левого предсердия.

**Отношения и деятельность.** Оба автора сообщили, что являются лекторами компании АО Сервье. Статья подготовлена при информационной поддержке компании Сервье.

## Литература/References

- Tsao CW, Aday AW, Almarazooqi ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-e639.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Chen MQ, Shi WR, Wang HY, et al. Differences of Combined Effects Between Hypertension and General or Central Obesity on Ischemic Stroke in a Middle-Aged and Elderly Population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197-206. doi:10.2147/CLEP.S295989.
- Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Garjón J, Saiz LC, Azparren A, et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1(1). doi:10.1002/14651858.CD010316.pub2.
- Polyakova EA. Low blood adiponectin level as a risk factor for severe coronary heart disease. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;1(46):47-56. (In Russ.) Полякова Е. А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022;1(46):47-56. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А. и др. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet*. 1998;351(9118):1755-62. doi:10.1016/s0140-6736(98)04311-6.
- Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33. doi:10.1007/s00125-013-2940-y.
- Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*. 2007;99(12A):21i-33i. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.003.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
- Bosch J, Lonn EM, Dagenais GR, et al. Antihypertensives and Statin Therapy for Primary Stroke Prevention: A Secondary Analysis of the HOPE-3 Trial. *Stroke*. 2021;52(8):2494-501. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030790.
- Jiang C, Li S, Wang Y, et al. Diastolic Blood Pressure and Intensive Blood Pressure Control on Cognitive Outcomes: Insights From the SPRINT MIND Trial. *Hypertension*. 2023;80(3):580-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20112.
- Yeruva K, Akella R. Hypertension Clinical Trials. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592421/>.
- PROGRESS — Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline. *Progress Management Committee. J Hypertens*. 1999;17(11):1647-55.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007;16(2):80-6. doi:10.1080/08037050701395571.
- Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
- Polyakova EA. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(3):34-45. (In Russ.) Полякова Е. А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021;20(3):34-45. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45.
- Li Y, Zheng H, Yang J, et al. Association of genetic variants in Leptin, leptin receptor and adiponectin with hypertension risk and circulating Leptin/Adiponectin changes. *Gene*. 2023;853:147080. doi:10.1016/j.gene.2022.147080.
- Stanton T, Dunn FG. Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Ischemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):29-41. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.003.
- Gawalko M, Linz D. Atrial Fibrillation Detection and Management in Hypertension. *Hypertension*. 2023;80(3):523-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459.
- Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt 3):244-52. doi:10.1258/0004563001899311.
- Hendarto A, Nagrani DG, Meiliana A, et al. Determinants of Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index in Indonesian Pre-Pubertal Obese Male Children: A Preliminary Cross-Sectional Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(2):163-73. doi:10.5223/pghn.2020.23.2.163.
- Nedogoda SV, Levieva AA, Chumachok EV, et al. Comparative efficacy of perindopril A and telmisartan in patients with hypertension and obesity. *Systemic hypertension*. 2012;9(1):33-9. (In Russ.) Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачок Е. В. и др. Сравнительная эффективность периндоприла А и телмисартана у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением. *Системные гипертензии*. 2012;9(1):33-9.



## Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения

Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Жернакова Ю. В., Новикова Т. Н., Тапильская Н. И., Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А.

Существенная роль в развитии и эволюции артериальной гипертензии у женщин принадлежит половым гормонам. Дефицит эстрогенов и относительная гиперандрогения, свойственные пери- и постменопаузе, являются звеньями патогенеза гипертонической болезни в этом периоде жизни женщины и сопровождаются повышением активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, солечувствительностью, развитием абдоминального ожирения, метаболического синдрома, гипертрофии левого желудочка, дилатации левого предсердия с высоким риском развития фибрилляции предсердий, инсульта и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. В статье рассмотрены подходы к терапии женщин в период пери- и постменопаузы основными классами антигипертензивных препаратов, их эффективность и переносимость, определены возможности менопаузальной гормональной терапии. Особое внимание уделено механизму действия селективного агониста 11-имидазолиновых рецепторов моксонидину, который показал свою эффективность, благоприятное влияние на метаболизм, что показано в исследованиях препарата в виде монотерапии, в составе комбинированной антигипертензивной терапии и в сочетании с менопаузальной гормональной терапией. В статье отражено консолидированное экспертное мнение.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, эстрогены, перименопауза, постменопауза, симпатикотония, ожирение, моксонидин.

**Отношения и деятельность:** нет.

Полякова Е. А.\* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Жернакова Ю. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Ученый секретарь института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ "НМИЦК" им. акад. И.Е. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-7895-9068, Новикова Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, зам. директора Института сердца и сосудов по клинической работе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-

0003-4655-0297, Тапильская Н. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом репродуктологии ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-5309-0087, Ткачева О. Н. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., директор ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, зав. кафедрой болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
polyakova\_ea@yahoo.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, МС — метаболический синдром, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, ОТ — окружность талии, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 11.12.2023

Принята к публикации 13.12.2023



**Для цитирования:** Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Жернакова Ю. В., Новикова Т. Н., Тапильская Н. И., Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А. Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5729. doi:10.15829/1560-4071-2024-5729. EDN ZMRSIM

## Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation

Polyakova E. A., Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Zhernakova Y. V., Novikova T. N., Tapilskaya N. I., Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Skibitsky V. V., Chumakova G. A.

An important role in the development and evolution of hypertension in females is applied to sex hormones. Estrogen deficiency and hyperandrogenism, characteristic of peri- and postmenopause, are links in the pathogenesis of hypertension in this period of a woman's life and are accompanied by an increase in sympathetic

nervous system activity, renin-angiotensin-aldosterone system activation, salt sensitivity, abdominal obesity and metabolic syndrome, left ventricle hypertrophy, left atrial dilatation with a high risk of atrial fibrillation, stroke and heart failure development. The paper discusses antihypertensive therapy during peri- and

postmenopause, effectiveness and tolerability of different drug classes. Special attention is paid to the mechanism of action of selective I1-imidazoline receptor agonist moxonidine, which in women during this period both effectively reduces high blood pressure and has a beneficial metabolic effect, what is documents in studies of monotherapy, combined antihypertensive therapy with major classes and in combination with menopausal hormone therapy. The paper presents the joint expert opinion concerning above mentioned issues.

**Keywords:** essential hypertension, estrogens, perimenopause, postmenopause, sympathetic hyperactivity, obesity, moxonidine.

**Relationships and Activities:** none.

Polyakova E. A.\* ORCID: 0000-0002-3231-6152, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Galyavich A. S.

ORCID: 0000-0002-4510-6197, Zhernakova Y.V. ORCID: 0000-0001-7895-9068, Novikova T.N. ORCID: 0000-0003-4655-0297, Tapilskaya N.I. ORCID: 0000-0001-5309-0087, Tkacheva O.N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Ostroumova O.D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Skibitsky V.V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Chumakova G.A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

\*Corresponding author: polyakova\_ea@yahoo.com

**Received:** 11.12.2023 **Accepted:** 13.12.2023

**For citation:** Polyakova E. A., Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Zhernakova Y.V., Novikova T.N., Tapilskaya N.I., Tkacheva O.N., Ostroumova O.D., Skibitsky V.V., Chumakova G.A. Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5729. doi:10.15829/1560-4071-2024-5729. EDN ZMRSIM

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди мужчин и женщин [1-3]. Недавние эпидемиологические исследования, проведенные в Российской Федерации, показали, что ведущей причиной смерти является артериальная гипертензия (АГ), а ее распространенность у взрослого населения составляет >40% [3]. Старение как у мужчин, так и у женщин характеризуется повышением артериального давления (АД), но этот процесс у женщин происходит значительно быстрее, чем у мужчин, особенно после 60 лет, а распространенность АГ у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин того же возраста [4, 5]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, распространенность АГ в России у женщин в возрасте 25-64 года составляет 39,9% [3]. Эффективное лечение АГ у женщин может привести к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38%, а женщины без АГ живут примерно на 5 лет дольше, чем имеющие высокое АД [2].

*"Эффективное лечение АГ у женщин может привести к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38%. Женщины без АГ живут на 5 лет дольше, чем имеющие высокое АД".*

Менструальный цикл является одним из важнейших показателей здоровья женщины и его регулярность может меняться в зависимости от стадии репродуктивного старения. Рабочая группа по изучению стадий старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) выделяет три стадии репродуктивного старения: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза [6].

**Менопаузальный переход** — характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, являю-

щимся отражением вариабельности гормональной секреции и овуляторной функции<sup>1</sup> [6].

**Менопауза** — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной активности и "выключением" репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации<sup>1</sup> [6].

**Перименопауза** — включает период менопаузального перехода +1 год после последней менструации. Перименопауза начинается с нарушения регулярности менструального цикла ("фаза менопаузального перехода") и длится до 1 года после полного прекращения менструаций. Эта фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне (от 42 до 58 лет) и длится от 4 до 8 лет<sup>1</sup> [6].

**Постменопауза** — период жизни после последней менструации<sup>1</sup> [6].

**Климактерический синдром** — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма<sup>1</sup>.

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% доверительный интервал 48,3-49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в РФ он находится в диапазоне от 49 до 51 года. Распространенность климактерических симптомов вариативна и зависит от ряда обстоятельств<sup>1</sup> [6].

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы. Вазомоторными симптомами страдают до 80% женщин в перименопаузе [7]. Нарушения сна встречаются в 39-47% у женщин в перименопаузе и в 35-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации МЗ РФ "Менопауза и климактерическое состояние у женщины" 2021, [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2).

60% в постменопаузе [8]. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [9].

#### Классификация менопаузы

По времени наступления выделяют:

1. преждевременную менопаузу или преждевременную недостаточность яичников (до 40 лет),
2. раннюю (40-44 лет),
3. своевременную (45-55 лет),
4. позднюю (старше 55 лет)<sup>1</sup>.

По причине наступления выделяют естественную и ятрогенную (в т.ч. хирургическую) менопаузу<sup>1</sup>.

Развившееся в результате менопаузы состояние гипергонадотропного гипогонадизма характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, инволютивными и атрофическими процессами в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях [10]. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин<sup>1</sup> [6]. В России возраст наступления менопаузы у большинства женщин колеблется от 49 до 51 года<sup>1</sup> и, следовательно, в условиях увеличивающейся продолжительности жизни, значительная часть жизни женщин происходит в условиях постменопаузы. Кроме того, нередко естественная или искусственная менопауза наступает в более раннем возрасте. Ранняя менопауза (до 45 лет) характеризуется более высоким риском АГ у женщин по сравнению с риском АГ при более поздней менопаузе, независимо от индекса массы тела, курения и применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [6, 11]. Эти эпидемиологические данные косвенно свидетельствуют о влиянии половых гормонов и репродуктивного статуса на уровень АД и риск АГ.

Дефицит эстрогенов, возникающий в перименопаузе и в постменопаузе, может сопровождаться климактерическим синдромом, снижающим качество жизни женщин и способствующим развитию соматической патологии, в т.ч. остеопороза и ССЗ [9, 11, 12], среди которых наиболее частое — АГ [3, 5]. Значительное повышение АД после наступления менопаузы может быть связано с влиянием гормонального дисбаланса на активность симпатической нервной системы (СНС), сосудистый тонус, сосудистую жесткость и метаболические параметры [12]. Подходы к лечению гипертонической болезни (ГБ) в перименопаузе так или иначе должны быть связаны с особенностями патогенеза заболевания в этом периоде жизни женщин.

#### Особенности патогенеза АГ у женщин в перименопаузе

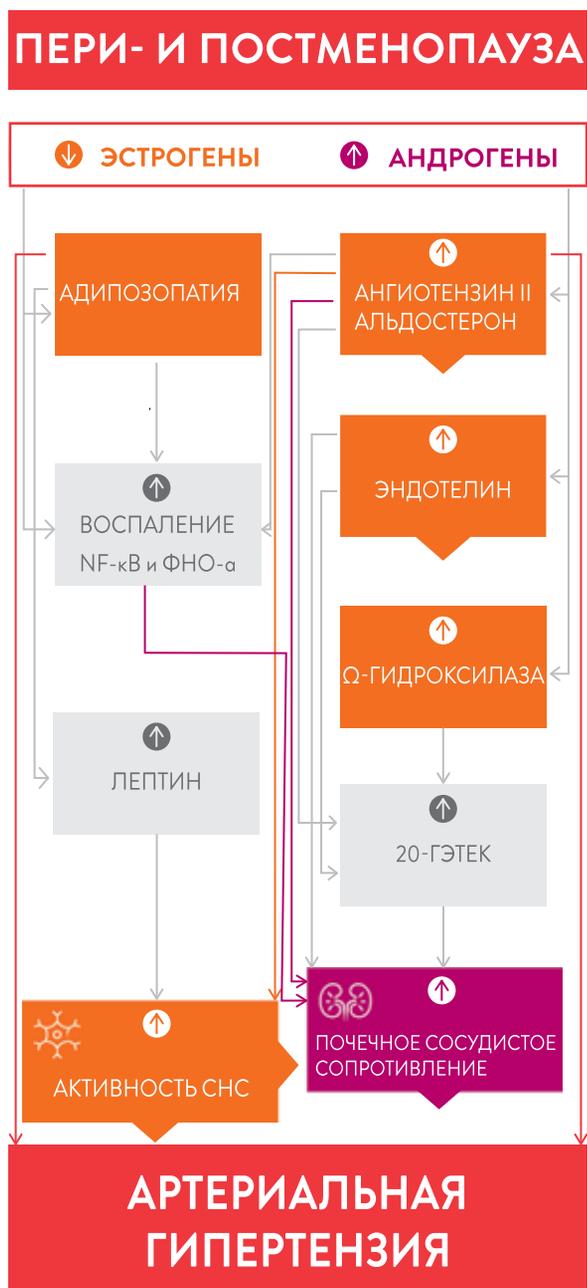
АГ в перименопаузе и постменопаузе является одним из наиболее важных, но модифицируемых факто-

ров риска развития ССЗ, ее патогенез имеет свои особенности. Несмотря на универсальность эндокринных сдвигов в ходе репродуктивного старения женщин, отдельные стадии этого процесса могут отличаться по своей продолжительности и сопровождаться различными специфическими симптомами и системными нарушениями: эндотелиальной дисфункцией, формированием неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска (ССР) вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, а также саркопенией, потерей костной массы и др. [11, 13]. Наблюдаемое в эпидемиологических исследованиях увеличение частоты АГ у женщин в перименопаузе связано с гормональными изменениями, возникающими в этот период и ассоциированными с утратой вазопротективных свойств эстрогенов, относительной гиперандрогенией, низким уровнем прогестерона, увеличением жировой массы тела, хроническим воспалением, повышением активности СНС и снижением экскреции натрия [4, 6, 14].

*"...увеличение частоты АГ у женщин в перименопаузе связано с гормональными изменениями..."*

Известно несколько патогенетических путей, ответственных за повышение АД у женщин в период перименопаузы и постменопаузы (рис. 1) [4, 15, 16].

**Снижение уровня эстрогенов** ассоциировано с более высоким уровнем АД в перименопаузе и постменопаузе. Период менопаузы ассоциирован с двукратным увеличением риска АГ с поправкой на возраст и индекс массы тела. Эстрогены, благодаря своему действию на рецепторы, влияют на эндотелиальный гомеостаз. Вазо- и цитопротективное действие эстрогенов реализуется путем высвобождения оксида азота, снижения количества активных форм кислорода, увеличения продукции простагландинов, уменьшения фиброза за счет ингибирующего воздействия на профибротические гены и стимуляцию неоангиогенеза [16]. Эстрогены также регулируют АД посредством прямого влияния на клетки сосудов, почек и миокарда, снижая ток кальция, и непрямым образом через геномные механизмы, контролируя экспрессию вазоконстрикторов, в частности, ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов, а также контролируя функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7, 12]. Исследования на животных показали, что эстрадиол снижает уровень рецепторов ангиотензина I типа и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [16], тем самым снижая активность РААС и вероятность последующей вазоконстрикции. В период постменопаузы низкий уровень эстрогенов ассоциирован с активацией РААС и СНС, а также со



**Рис. 1.** Схема потенциальных механизмов развития АГ в пери- и постменопаузе (адаптировано из [16]).

**Сокращения:** СНС — симпатическая нервная система, NF-κB — ядерный транскрипционный фактор κB, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, 20-ГЭТЕК — 20-гидроксиэйкозатетраеновые кислоты.

сниженной биодоступностью оксида азота<sup>1</sup>. Дефицит эстрогенов в постменопаузе также сопровождается повышением содержания эндотелина-1 в плазме крови. Эндотелин-1 способствует развитию оксидативного стресса [15]. Следовательно, в постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов синтез мощных вазоконстрикторов — ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов повышается, а вазодилататоров — NO и простагландинов снижается [17].

**Относительная гиперандрогения**, наряду с дефицитом эстрогенов, свойственна постменопаузе, т.к. яичники продолжают продуцировать андрогены в течение нескольких лет после менопаузы [17]. Тестостерон оказывает прогипертензивное действие и обуславливает более высокий уровень ССЗ у женщин после наступления менопаузы, что в определенной степени связано с активацией РААС [7, 13]. Кроме этого, изменение баланса андрогенов и эстрогенов у женщин в постменопаузе сопровождается гиперэкспрессией 20-гидроксиэйкозатетраеновых кислот, влияющих на синтез некоторых подтипов ω-гидроксилаз и активацию ядерного транскрипционного фактора NF-κB, с последующими вазоконстрикцией, дисфункцией эндотелия и развитием АГ [16].

**Низкий уровень прогестерона.** Прогестерон предупреждает задержку натрия и противодействует натрий-задерживающему влиянию эстрогенов [18]. После менопаузы у женщин уровень прогестерона закономерно низкий, и отмечается также нарушение соотношения альдостерона и прогестерона. Возможно, этот гормональный дисбаланс объясняет повышенную солечувствительность в постменопаузе [14]. При этом нередко возникают симптомы, обусловленные преходящей задержкой жидкости в организме (отеки кистей рук, нижних век, стоп) [14].

**Гиперактивация СНС** является центральным патогенетическим звеном развития АГ [17]. Регуляция тонуса СНС происходит в ростровентролатеральном отделе продолговатого мозга, который интегрирует импульсы, поступающие из других отделов головного мозга [16]. Из ростровентролатерального отдела продолговатого мозга нервные импульсы проводятся к симпатическим преганглионарным нейронам тораколюмбальной части спинного мозга. Далее импульсы передаются по симпатическим нервам к эффекторным органам (почкам, надпочечникам, сердцу и кровеносным сосудам) [16]. Известно, что в этих отделах головного мозга экспрессируются рецепторы эстрогенов, а их активация приводит к подавлению симпатической активности. Экспериментальные исследования доказывают роль эстрогенов в контроле АД, в частности, введение агонистов рецепторов эстрогенов типа β мышам в менопаузе предупреждает развитие нейрогенной АГ, индуцированной ангиотензином II [19]. Вместе с тем с наступлением менопаузы центральная симпатическая импульсация увеличивается, особенно при наличии сопутствующего ожирения, и в большей степени, чем у мужчин того же возраста [15]. Исследования региональной секреции норадреналина показали повышенное высвобождения нейротрансмиттеров в стволе головного мозга, что подтверждает гипотезу о высокой роли центральной нервной системы в эфферентной симпатической стимуляции [16]. У пациентов с ГБ отмечается повышенная мышечная симпатическая

активность периферических нервов и увеличение высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями сердца и почек [17]. Так, активация эфферентных симпатических нервов почек сопровождается задержкой натрия, снижением почечного кровотока, повышением секреции ренина с последующей активацией РААС, а у женщин в постменопаузе высокая симпатическая активность коррелирует с повышением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [18]. Именно повышение ОПСС и сниженная способность сердечного выброса противостоять этим патологическим изменениям напрямую связаны с симпатической активностью и ригидностью левого желудочка (ЛЖ), что характерно для женщин в постменопаузе [15]. Ранее также была установлена прямая связь между активностью симпатических нервов поперечнополосатой мускулатуры и уровнем АД у женщин, что становится особенно очевидным в постменопаузе [16]. В свою очередь, высокая симпатическая активность мышечных нервов в постменопаузе связана и с изменением роли  $\beta$ -адренергических рецепторов. У женщин в постменопаузе, в отличие от женщин в репродуктивном периоде, снижается способность  $\beta$ -адренорецепторов компенсировать опосредованную норадреналином вазоконстрикцию, что приводит к повышению АД [20]. Остается не вполне ясным — являются ли эти изменения следствием снижения уровня циркулирующих в крови женских половых гормонов или возникают ввиду иных метаболических изменений и ожирения, проявляющихся с возрастом.

**Адилопатия** неразрывно связана с прогрессирующим висцеральным ожирением, сопровождается анатомическими и функциональными аномалиями адипоцитов и с высокой частотой сопутствует женщинам в пери- и в постменопаузе. Избыточное содержание белой жировой ткани ассоциировано с дисбалансом синтеза протективных, атерогенных и провоспалительных адипоцитокинов, в частности с повышением концентрации лептина и снижением уровня адипонектина пропорциональными степени ожирения [21]. В свою очередь, гиперлептинемия, стимулируя СНС посредством активации рецепторов меланокортина-4 в гипоталамусе [16], является одной из причин повышения АД. В эксперименте установлено, что блокада данных рецепторов снижает АД у крыс с ожирением [19]. Установлено, что в постменопаузе женщины с ГБ и ожирением имеют значительно более высокий уровень лептина в крови и активность СНС, чем в пременопаузе [13]. Ожирение является одним из компонентов метаболического синдрома (МС), также включающего резистентность к инсулину, гипергликемию или сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемию и гиперлептинемию, которые также могут вносить вклад в патогенез АГ [22].

**Инсулинорезистентность** приводит к формированию АГ, т.к. способствует активации СНС. У таких пациентов повышается чувствительность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов к прессорному воздействию норадреналина и ангиотензина, т.к. механизмы трансмембранного транспорта ионов нарушаются, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации натрия и кальция [23]. Вазоконстрикция при гиперинсулинемии усиливается также за счет повышенной выработки эндотелием таких вазопрессоров, как эндотелин-1 и тромбоксан А2, и снижения синтеза NO и простациклина, способствующих вазодилатации [16]. Инсулин и связанные с ним факторы роста (инсулиноподобный фактор роста 1 и др.) непосредственно оказывают стимулирующий эффект на пролиферацию клеток, вызывая гипертрофию стенок артериол и способствуя усилению и закреплению гипертензивных реакций [15].

**Хроническое воспаление**, определяемое как увеличение уровня фактора некроза опухоли-альфа и воспалительных интерлейкинов, таких как интерлейкин-6, также является частым проявлением у женщин в пери- и постменопаузе, особенно при сопутствующем висцеральном ожирении, как было упомянуто выше, и ассоциируется с активацией РААС, повышением ОПСС и АГ [24]. Наряду с этим, совокупность увеличения содержания фактора некроза опухоли-альфа, ангиотензина II, эндотелина-1, 20-гидроксиэйкозатетраеновых кислот и повышения симпатической активности, приводят к увеличению почечного сосудистого сопротивления и АГ [16].

**Ремоделирование сердца и сосудов** представляет собой сложный молекулярный процесс, а половые гормоны и генетические факторы определяют фенотип сосудистого старения. Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании сосудов, росте клеток, деградации внеклеточного матрикса и локализуются в большинстве клеток сердечно-сосудистой системы [25]. Колебания женских половых гормонов приводят к циклическим изменениям уровня матриксных металлопротеиназ, которые регулируют ремоделирование на уровне тканей [25]. Кроме того, гендерные различия, свойственные содержанию многих вариантов матриксных металлопротеиназ и других биомаркеров ССЗ, показывают, что значимые различия между мужчинами и женщинами в возрасте пременопаузы сводятся к минимуму после наступления менопаузы у женщин. Установлено, что передача внутриклеточных сигналов эстрогенов через ядерные рецепторы эстрогенов типа альфа, которые в репродуктивном периоде подавляются прогестероном, может стимулировать ремоделирование сосудов, в то время как активация мембранных рецепторов эстрогенов, ассоциированных с g-белком, предотвращает этот процесс [4, 5]. Порочный круг ремоделирования

сердечно-сосудистой системы в период менопаузы и на фоне формирующейся АГ, представляет собой структурные изменения, которые чаще проявляются гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), дилатацией левого предсердия (ЛП), повышением артериальной сосудистой жесткости. ГЛЖ чаще встречается у женщин и носит более стойкий характер, чем у мужчин, а также в меньшей степени регрессирует на фоне антигипертензивной терапии [25]. В исследовании Strong Heart Study ГЛЖ обнаружена у 36% женщин среднего возраста и у 23% мужчин той же возрастной группы [26]. Наличие ГЛЖ является независимым фактором риска развития дилатации ЛП и хронической сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [27]. Этот вид хронической СН особенно часто встречается у женщин старшего возраста (в постменопаузе), так же как и фибрилляция предсердий (ФП) [28]. Дилатация ЛП — часто возникающее следствие АГ и ожирения [28]. Размеры ЛП у мужчин несколько больше, чем у женщин, но при АГ наблюдается иная закономерность — дилатация ЛП в большей степени свойственна женщинам с АГ. Особенно эта закономерность присуща женщинам с АГ и ГЛЖ более старшего возраста [28]. В исследовании FATCOR показано, что дилатация ЛП в отсутствии ССЗ при наличии ожирения более свойственна женщинам, чем мужчинам среднего возраста, и женский пол ассоциирован с 2-кратным увеличением риска дилатации ЛП [29].

В пери- и постменопаузе у женщин увеличивается жесткость крупных артерий (особенно, восходящей аорты), а также других сосудов [25]. Наиболее точным методом является определение каротидно-феморальной жесткости с помощью апplanationной тонометрии. Региональную артериальную жесткость (интегральная жесткость аорты и магистральных артерий) принято оценивать по расчетному показателю скорости пульсовой волны в аорто-лодыжечном сегменте сосудистого русла [30], характеризующему фактическую жесткость в момент измерения, а также по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (cardio-ankle vascular index — CAVI), который позволяет независимо от уровня АД при исследовании определить "истинную" артериальную жесткость. В связи с этим японские исследователи, предложившие оценивать этот показатель, рекомендуют определять "сосудистый возраст" по CAVI [30]. Оценка артериальной жесткости при АГ рекомендована для выявления бессимптомного поражения органов-мишеней с целью ранней профилактики и стратификации риска ССЗ [31]. Артериальная жесткость рассматривается как ключевой параметр в концепции раннего "сосудистого старения" (Early Vascular Aging — EVA синдром), предложенной P. Nilsson [31], в соответствии с которой "сосудистое старение" как важнейший фактор риска развития ССЗ определяется во многом

программой внутриутробного развития, на которую в дальнейшем накладываются другие факторы риска в течение жизни. Так, у женщин в постменопаузе это обусловлено утратой вазопротективных свойств артерий в условиях дефицита эстрогенов и прогестерона, за которыми следуют описанные выше воспаление, нарушение баланса протективных и проатерогенных адипоцитокинов [21]. Окислительный стресс через нарушение метаболических процессов также может приводить к повышению артериальной жесткости и "сосудистому старению" [22, 28].

Таким образом, дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения, нарушение соотношения альдостерона и прогестерона, гиперлептинемия, гиперсимпатикотония, активация РААС, солечувствительность, дисфункция эндотелия, ремоделирование сердца и сосудов, возникающие в пери- и в постменопаузе, приводят к развитию АГ, ее осложнений и других ССЗ [20-28].

*"Дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения, нарушение соотношения альдостерона и прогестерона, гиперлептинемия, гиперсимпатикотония, активация РААС, солечувствительность, дисфункция эндотелия, ремоделирование сердца и сосудов, возникающие в пери- и в постменопаузе, приводят к развитию АГ, ее осложнений и других ССЗ"*

#### **Факторы риска АГ у женщин в пери- и постменопаузе**

**Висцеральное ожирение** характеризуется локализацией жировой ткани в области живота, вокруг внутренних органов, что сопряжено с большим риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и метаболических последствий, чем скопление жировой ткани в области ягодиц и бедер (глютеофеморальное ожирение). Висцеральное ожирение присутствует не менее, чем у 50% больных АГ и чаще встречается у женщин [3, 15]. Гендерные различия в распределении жировой ткани хорошо известны — общая масса жировой ткани больше у женщин. Менопауза ассоциирована с развитием висцерального ожирения и инсулинорезистентностью [23]. Wu Y-J, et al. в когортном исследовании Гуанчжоу установили, что при развитии менопаузы у женщин старше 50 лет больший индекс массы тела и большая окружность талии (ОТ) ассоциированы с более высоким уровнем АД [15]. Накоплению висцерального жира способствует дисбаланс между эстрогенами и андрогенами, характеризующийся относительной гиперандрогенией [17]. В отсутствие эстрогенов адипоциты висцеральной жировой ткани экспрессируют большое число рецепторов андрогенов, что способствует развитию ожирения, которое клинически принято оценивать по величине ОТ и при ее увеличении называть абдоминальным [16].

**Инсулинорезистентность и гипергликемия** ассоциированы с висцеральным типом ожирения и АГ, создавая высокий риск нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа у женщин в пери- и постменопаузе [23].

**Дислипидемия.** Метаболизм липидов, так же как и глюкозы, находится под контролем эстрогенов и тестостерона, проявляется атерогенными типами дислипидемий: Ia, Ib и IV [22]. При данных типах дислипидемий в крови существенно повышены уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В и триглицеридов. Ремоделирование артерий и артериол у таких больных неразрывно связано с повышением ОПСС, развитием и прогрессированием АГ [31].

**Метаболический синдром (МС)** тесно связан с развитием висцерального ожирения и является его сочетанием с гипергликемией, инсулинорезистентностью, дислипидемией и АГ, встречаясь с высокой частотой у женщин в пери- и постменопаузе. В возрасте до 50 лет МС преобладает у мужчин, но в более старшем возрасте чаще встречается у женщин. К факторам, способствующим развитию МС или его компонентов, относятся: повышенный тонус СНС, дисфункция эндотелия и сосудистое воспаление, свойственные пери- и постменопаузе [20]. Известно, что у женщин в постменопаузе с МС и ожирением ответ на антигипертензивную терапию, улучшение функции эндотелия и снижение выраженности хронического воспаления были менее выраженными, чем у женщин без метаболических нарушений и ожирения [21]. Таким образом, сопутствующие ожирение и МС не только способствуют развитию АГ, но и снижают эффективность антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе [25].

*"Ожирение и МС не только способствуют развитию АГ, но и снижают эффективность антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе"*

Несомненно, что МС значимо увеличивает риск СД и смерти от ССЗ [22].

**Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)** характеризуется наличием храпа, периодами частичного или полного прекращения дыхания, приводящими к гипоксии, фрагментации сна, избыточной дневной сонливости у больных висцеральным ожирением, особенно, с увеличенной окружностью шеи, являясь фактором риска развития АГ [21]. В рамках крупного проспективного исследования Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS), продолжающегося с 1989г по настоящее время, установлено, что в структуре заболеваемости СОАС преобладают мужчины [32]. Вместе с тем риск АГ у женщин выше при меньшей сравнительно с мужчинами тяжести СОАС. Одной из

причин гендерной специфики СОАС могут являться анатомические особенности дыхательных путей. Протяженность верхних дыхательных путей у мужчин больше, чем у женщин, что повышает риск их спадания при снижении мышечного тонуса, хотя значимых отличий в их склонности к коллабированию в зависимости от пола не отмечено [32].

**Особые случаи,** которые следует учитывать при оценке риска развития АГ у женщин — это указания в анамнезе на гестационную АГ, преэклампсию и эклампсию в период беременности [28]. Кроме этого, риск развития АГ сопряжен с увеличением частоты аутоиммунных заболеваний на фоне дефицита эстрогенов. Повышенный профиль хронического воспаления у пациенток с аутоиммунными заболеваниями и особенности противовоспалительной терапии существенно повышают риск развития АГ [16].

Также следует учитывать тот факт, что сочетание АГ, абдоминального ожирения и СД 2 типа могут быть проявлениями синдрома Иценко-Кушинга, для исключения этого заболевания женщинам показано проведение диагностической пробы с 1 мг дексаметазона [33].

**АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений и целевое АД у женщин в пери- и постменопаузе**

Величина АД, определяющая тяжесть АГ и тактику лечения, является не единственным фактором прогноза у этих пациенток. Важно оценить общий ССР, степень которого зависит от величины АД, наличия или отсутствия факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [3]. В зависимости от степени повышения АД, наличия сопутствующих состояний пациенты могут быть отнесены к одной из 4 групп риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого ССР. При лечении необходимо достигать целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. с учетом переносимости [34].

Наличие АГ в среднем возрасте имеет больше негативных последствий у женщин, чем у мужчин, и является несомненным фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, ФП, СН, ранних инвалидизации и смертности [28, 31]. Заболевания атеросклеротического генеза у женщин возникают в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, что обусловлено протективным влиянием женских половых гормонов, однако в более старшем возрасте, соответствующем наступлению менопаузы у женщин, их частота выше, чем у мужчин [29]. При этом риск инсульта у женщин возрастает при менее высоких цифрах АД, чем у мужчин, а среди пациентов с ишемическим инсультом у женщин чаще, чем у мужчин, наблюдается АГ, ожирение, СД 2 типа и ФП [35]. В Tromsø Study установлено, что высокое систолическое АД является более значимым предиктором развития ФП у женщин по сравнению с мужчинами [36].

*АГ у женщин в пери- и постменопаузе характеризуется патогенетическими и клиническими особенностями:*

1. Высокая распространенность АГ;
2. Дефицит эстрогенов;
3. Дефицит прогестерона;
4. Относительная гиперандрогения;
5. Повышение активности СНС;
6. Повышение активности РААС;
7. Инсулинорезистентность;
8. Адипозопатия;
9. Абдоминальное ожирение;
10. Дислипидемия;
11. МС;
12. Солечувствительность;
13. Саркопения;
14. СОАС;
15. Ремоделирование сердца и сосудов;
16. Повышенный риск ФП (в постменопаузе);
17. Повышенный риск хронической СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (в постменопаузе).

После определения суммарного ССР у женщин с АГ в пери- и постменопаузе определяется индивидуальная тактика ведения пациентки, решается вопрос о целесообразности и выборе фармакотерапии.

#### **Антигипертензивная терапия у женщин в пери- и постменопаузе**

Общая стратегия терапии АГ заключается в снижении риска развития ССЗ и их осложнений с использованием немедикаментозных и медикаментозных методов [1]. Немедикаментозные методы воздействия включают модификацию образа жизни женщин в период пери- и постменопаузы с целью профилактики ССЗ и СД 2 типа [3]. Для этого необходим мультидисциплинарный подход с участием врачей-специалистов, диетологов, спортивных тренеров, психологов. Так, по данным Финского исследования по профилактике диабета (Finnish Diabetes Prevention Study) и проспективной Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program), этих целей можно достичь. Было показано, что модификация образа жизни, к которой относятся нормализация массы тела, увеличение физической активности, нормализация сна, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, антиатерогенная, низкокалорийная и низкосолевая диета, способствует профилактике или более позднему развитию АГ и СД 2 типа [37, 38]. Нормализация массы тела у женщин с абдоминальным ожирением в пери- и постменопаузе способствует улучшению эндотелиальной функции, а регулярные аэробные физиче-

ские тренировки (30–40 мин 4 раза в неделю) снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 50% [39].

*"Модификация образа жизни: нормализация массы тела, увеличение физической активности, нормализация сна, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, антиатерогенная, низкокалорийная и низкосолевая диета способствует профилактике и более позднему развитию АГ и СД 2 типа"*

Немедикаментозные методы воздействия дополняются фармакотерапией. Количество назначаемых антигипертензивных препаратов зависит как от исходного уровня АД, так и от степени ССР. Так, монотерапия АГ может быть рекомендована только пациенткам АД <150/90 мм рт.ст. и низким ССР [34]. Комбинированная терапия рекомендована при АД ≥150/90 мм рт.ст. Для оптимизации антигипертензивной терапии и повышения приверженности больных целесообразно использовать препараты, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме, при этом препараты должны быть метаболически нейтральными и обеспечивать органопroteкцию [40].

В настоящее время для лечения АГ рекомендовано 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), блокаторы медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторы [40]. Учитывая высокую активность РААС и СНС у женщин в пери- и постменопаузе, для замедления темпа прогрессирования поражения органов-мишеней рекомендованы иАПФ и БРА [41]. Применение иАПФ способствует снижению вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии высокого и очень высокого ССР не только у пациенток с АГ [40]. Клиническая эффективность иАПФ на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума объясняется их способностью модулировать деятельность РААС, одним из компонентов РААС является АПФ, локализованный непосредственно на мембранах эндотелиоцитов мелких артерий и артериол. Следовательно, применение иАПФ для коррекции эндотелиальной дисфункции способствует восстановлению структуры и функции эндотелия артерий, что у пациенток в пери- и постменопаузе является патогенетически обоснованным. Однако в связи с увеличением в пери- и постменопаузе ренин-независимых форм АГ, эффективность иАПФ у них ниже, чем у других категорий пациентов [42]. Нужно также обратить внимание, что такое нежелательное явление, как кашель, на фоне приема иАПФ с большей частотой беспокоит женщин, чем мужчин [43].

Подбор антигипертензивной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы значительно усложняют изменения углеводного и липидного обмена, изменение вегетативного фона, поскольку проводимая терапия не должна усугублять возникшие нарушения метаболизма [42]. Симпатикотония — это состояние, при котором выбор терапии может быть сделан в пользу применения  $\beta$ -адреноблокаторов, однако их негативное действие на метаболизм глюкозы и липидов лимитирует назначение этой группы лекарственных средств [44]. Вместе с тем назначение  $\beta$ -адреноблокаторов наиболее оправдано у больных АГ при наличии определенных показаний (стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, хронической СН и суправентрикулярных аритмий) [40].

Диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) по-прежнему остаются основой антигипертензивной терапии с высокой клинической эффективностью, предупреждая сердечно-сосудистые осложнения и смертность [34]. Именно диуретики должны выступать в качестве препаратов выбора, чаще в составе комбинированной терапии, для лечения АГ в разные периоды угасания репродуктивной функции женщин [43]. Однако у женщин с АГ при применении диуретиков чаще, чем у мужчин наблюдаются гипонатриемия, гипокалиемия и нарушения ритма [43].

Назначение блокаторов медленных кальциевых каналов, производных дигидропиридинов, у женщин целесообразно рассмотреть при изолированной систолической АГ, формирующейся в позднем менопаузальном периоде. Наиболее оправданным также считается использование средних доз пролонгированных форм с замедленным высвобождением препарата [42]. Вместе с этим у женщин назначение данного класса препаратов чаще, чем у мужчин сопровождается нежелательными явлениями в виде отеков или пастозности в области нижних конечностей, головной болью, гиперемией лица, увеличением частоты приливов [43]. Поэтому у женщин в периоде пери- и постменопаузы, основу комбинированной терапии при необходимости такого назначения должны составлять иАПФ или БРА. При этом, с учетом клинко-патогенетических особенностей АГ у таких пациенток, комбинацию иАПФ предпочтительно дополнять диуретиками (в период пери- и постменопаузы) [25].

Учитывая особенности патогенеза ГБ у женщин в пери- и в постменопаузе, необходим поиск альтернативных комбинаций фармакотерапии ГБ у женщин в климактерическом периоде. Исходя из этого, следует обратить внимание на селективные агонисты II-имидазолиновых рецепторов.

#### **Агонисты II-имидазолиновых рецепторов у женщин с ГБ в пери- и постменопаузе**

Препараты центрального действия, к которым относятся селективные агонисты II-имидазолиновых

рецепторов, снижают активность СНС [20, 42]. Селективные агонисты II-имидазолиновых рецепторов, расположенных в ростровентролатеральном отделе продолговатого мозга, эффективно снижают высокое АД и, в отличие от других препаратов центрального действия, обычно хорошо переносятся пациентами, редко вызывая сухость во рту и седативный эффект [42]. В отечественной практике лечения больных АГ широко используется один из представителей этого класса препаратов — моксонидин.

Моксонидин, снижая активность СНС [20], восстанавливает симпатовагальный баланс, возможно, выполняя функцию вегетативной коррекции. Влияние на вегетативную нервную систему осуществляется с помощью воздействия на имидазолиновые рецепторы, расположенные в *nucleus reticularis lateralis* (ретикулярной формации) продолговатого мозга [45]. Оценить активность симпатической системы в клинической практике достаточно сложно, один из простых показателей, характеризующих гиперактивацию этой системы, — частота сердечных сокращений (ЧСС). Моксонидин снижает повышенную ЧСС [13, 20], что имеет особое значение для женщин с ГБ в перименопаузе, т.к. у них нередко наблюдается синусовая тахикардия, особенно на фоне абдоминального ожирения. Легкий седативный эффект, свойственный моксонидину, также уменьшает проявления климактерического синдрома и улучшает сон [46]. Добавление моксонидина к дигидропиридиновым блокаторам медленных кальциевых каналов позволяет уменьшить негативные последствия, ассоциированные с рефлекторной активацией СНС [47].

Исследования показали, что терапия моксонидином, наряду с эффективным снижением АД, сопровождается уменьшением избыточной массы тела, повышением чувствительности к инсулину, устранением лептинорезистентности, улучшением показателей липидного и углеводного обмена, что может быть дополнительным аргументом в пользу выбора этого препарата у женщин в пери- и в постменопаузе [13]. В частности, в исследовании ALMAZ установлено, что моксонидин оказывает положительное влияние на чувствительность к инсулину, и наиболее значимыми эти изменения были у больных с ЧСС выше 80 уд./мин, что характерно для пациентов с симпатикотонией [45]. Особое значение имеет тот факт, что на фоне терапии моксонидином повышалась чувствительность к инсулину, в исследовании ALMAZ было показано, что этот эффект был сопоставим с влиянием метформина, наиболее выражен у пациентов с высоким уровнем симпатической активности [42].

Органопротективные свойства моксонидина продемонстрированы в ряде проспективных когортных исследований в виде снижения индекса массы миокарда ЛЖ, уменьшения объема ЛП и улучшения

параметров диастолической функции ЛЖ (время изоволемиического расслабления и соотношение пиков Е/А) [13, 20, 42]. Моксонидин уменьшает сосудистую жесткость, снижая пульсовое АД у женщин с МС в постменопаузе [13]. Моксонидин оказывает и благоприятное влияние на показатели, характеризующие функциональное состояние почек у женщин с МС в пери- и постменопаузе, снижая степень альбинурии и повышая эффективный почечный кровоток [44], а также позволяет снизить риск развития или прогрессирования остеопении и остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе, повышая качество жизни [48].

### **Эффективность терапии моксонидином**

Антигипертензивный эффект моксонидина сопоставим со всеми основными классами препаратов [20, 44]. Моксонидин доказал свой эффект у женщин с ГБ в перименопаузе и в ранней постменопаузе, которым свойственна высокая симпатическая активность, препарат также отчетливо снижал АД у больных с МС [13, 42, 43]. В многонациональном открытом наблюдательном исследовании MERSY, в котором изучалась эффективность и безопасность моксонидина у 5603 больных с неконтролируемой АГ и МС, установлено, что терапия моксонидином приводит к значительному снижению АД, однако у женщин в постменопаузе АД снижалось в несколько меньшей степени по сравнению с динамикой этого показателя у больных до наступления постменопаузы [42].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению больных с АГ большинству пациентов с высоким АД показана комбинированная терапия, в состав которой, как правило, следует включать блокатор РААС в сочетании с блокаторами медленных кальциевых каналов или тиазидовыми/тиазидоподобными диуретиками [40]. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, в состав которой входит моксонидин, также доказана [49]. Следует отметить, что моксонидин можно сочетать с антигипертензивными препаратами любых классов (с ограничениями в сочетании с бета-блокаторами) [34]. В частности, применение моксонидина в сочетании с периндоприлом и метформинном у больных с АГ и предиабетом обеспечивало антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне терапии периндоприлом, индапамидом и амлодипином [44, 49]. Вместе с тем комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительной у больных АГ в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе, благодаря наличию их положительных метаболических эффектов [42, 49].

Следует отметить, что при наличии выраженных проявлений климактерического синдрома и при отсутствии противопоказаний для назначения МГТ, сочетание 17β-эстрадиола и дигидрогестерона с мок-

сонидином у женщин с ГБ способствовало антигипертензивной эффективности препарата и сопровождалось уменьшением ОПСС и ГЛЖ [46].

В исследовании MERSY было показано, что переносимость моксонидина была хорошей, отмена препарата в связи с побочными явлениями понадобилась лишь 1,1% больных [42]. Терапия моксонидином у 87,5% женщин с АГ и климактерическим синдромом в перименопаузе сопровождалась значительным улучшением качества жизни: улучшением качества ночного сна и эмоционального состояния, что, наряду с нормализацией АД, приводит к повышению физической активности [50]. У большинства пациенток, получавших моксонидин, уменьшилась частота приливов, вестибулопатий, плаксивости, головной боли [46].

Анализ рутинной клинической практики, проведенный в рамках международного исследования STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension), показал, что в Российской Федерации частота назначения агонистов имидазолиновых рецепторов выше, чем в других странах, участвовавших в исследовании [51]. Обычно агонисты имидазолиновых рецепторов назначали в составе 3-й линии терапии, но в Российской Федерации, в сравнении с другими странами-участницами исследования, чаще были рекомендованы в составе 2-й линии терапии (48% и 21%) или в качестве монотерапии (15% и 5%) [51]. Нередко агонисты 11-имидазолиновых рецепторов в составе двойной терапии комбинировали с иАПФ [51].

*Моксонидин позволяет решить ряд клинических задач при лечении ГБ у женщин в период пери- и постменопаузы и имеет плейотропный эффект:*

- 1. Эффективно снижает АД;**
- 2. Сочетается с любыми классами антигипертензивных препаратов;**
- 3. Сочетается с МГТ;**
- 4. Снижает гиперсимпатикотонию;**
- 5. Благоприятно влияет на органы-мишени: уменьшает ГЛЖ, объем ЛП и сосудистую жесткость;**
- 6. Повышает чувствительность к инсулину;**
- 7. Способствует снижению массы тела;**
- 8. Улучшает качество жизни — уменьшает проявления климактерического синдрома;**
- 9. Снижает риск остеопении и остеопороза.**

**Особенности ведения пациенток в период пери- и постменопаузы в клинической практике врача кардиолога/терапевта**

Решая вопросы коррекции АГ у женщин старше 40 лет, следует учитывать [6, 8, 15, 18, 52]:

- Снижение уровня эстрадиола вследствие менопаузы приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых, неврологических, эндокринных заболеваний и урогенитальных расстройств.

- Кардиолог (и/или терапевт) должны оценивать ОТ, гликемию натощак и липидограмму для своевременного выявления МС. У женщин при ОТ  $\geq 80$  см диагностируется абдоминальное ожирение, что увеличивает ССР.

- Женщины в пери- и постменопаузе отличаются солечувствительностью, т.е. на избыточное потребление хлорида натрия они реагируют повышением АД.

- Целевого уровня АД  $< 130/80$  мм рт.ст. (при его хорошей переносимости) необходимо достигать с помощью медикаментозных и немедикаментозных мер (нормализация массы тела, увеличение физической активности, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, нормализация режима сна, антиатерогенная, низкокалорийная и низкосолевая диета).

- С учетом персонифицированного подхода при отсутствии контроля АД на фоне двойной антигипертензивной терапии следует рассмотреть назначение моксонидина в качестве третьего препарата в комбинации с блокатором РААС (иАПФ или БРА) и диуретиком/блокатором медленных кальциевых каналов. Вариант комбинации и этап, на котором может быть подключен моксонидин, определяется переносимостью и эффективностью основных классов антигипертензивных средств.

- Моксонидин может быть использован в составе четырех-, пяти- и более компонентой терапии при резистентной АГ.

- Мультидисциплинарный подход и сотрудничество кардиолога и акушера-гинеколога — один из важнейших факторов успеха для сохранения здоровья и общего качества жизни женщин старше 40 лет.

- Климактерический синдром — индивидуален и вариабелен. Следует обращать внимание на вазомоторные, психоэмоциональные, скелетно-мышечные и сердечно-сосудистые симптомы и, при их наличии, направлять пациентку к акушеру-гинекологу.

- На приеме у кардиолога (и/или терапевта) при сборе анамнеза у женщин старше 40 следует уточнять наличие регулярного менструального цикла — и в случае его отсутствия/нерегулярности пациентку необходимо направлять к акушеру-гинекологу для уточнения репродуктивного статуса и решения вопроса о назначении МГТ.

- Оптимальным сроком старта МГТ является период менопаузального перехода.

- Своевременно назначенная МГТ способна значительно снизить риск общей смертности среди женщин старше 40 лет.

- Назначение, выбор конкретного препарата, смена дозировок/комбинаций и прекращение

применения МГТ — зона ответственности врача акушера-гинеколога.

- Наличие АГ, дислипидемии не является противопоказанием к МГТ, а, напротив, служит указанием на ее целесообразность с точки зрения снижения ССР.

- Назначение МГТ после случившегося коронарного события или инсульта для улучшения прогноза не показано, решение о ее продолжении принимается индивидуально.

Консенсусная позиция European Society of Cardiology и ведущих экспертов международных, европейских обществ по менопаузе указывает на пользу МГТ у женщин в менопаузе, в том числе и в первую очередь у женщин с ранней менопаузой (до 45 лет) и женщин с преждевременной недостаточностью яичников (до 40 лет) [53, 54]. МГТ наиболее эффективно устраняет симптомы менопаузы, предотвращает потерю костной массы в постменопаузе, способствует снижению лабильности настроения, сопряжена со снижением смертности от всех причин у женщин старше 60 лет и в течение 10 лет после наступления менопаузы<sup>1</sup> [10, 52]. При этом период менопаузального перехода является так называемым "окном терапевтических возможностей", т.е. оптимальным сроком начала применения МГТ, которая не имеет ограничений по длительности применения с учетом персонализированного подхода с оценкой пользы и риска<sup>1</sup>. Своевременный старт МГТ имеет наибольшую пользу для сердечно-сосудистого здоровья. Всем женщинам с преждевременной недостаточностью яичников (в возрасте до 40 лет) рекомендуется при отсутствии противопоказаний применение заместительной гормональной терапии до достижения среднего возраста наступления менопаузы [52].

*"...период менопаузального перехода является так называемым "окном терапевтических возможностей", т.е. оптимальным сроком начала применения МГТ, которая не имеет ограничений по длительности применения..."*

При выборе препаратов для проведения МГТ с точки зрения терапевтического подхода следует подчеркнуть, что комбинация эстрадиола с дидрогестероном характеризуется улучшением показателей липидного и углеводного метаболизма, некоторым снижением высокого АД и массы тела, наименьшим риском венозных тромбозов и тромбоэмболий во всех возрастных группах пациенток в т.ч. из-за отсутствия андрогенной активности дидрогестерона по сравнению с другими синтетическими гестагенами [55, 56]. Данная МГТ может эффективно и безопасно применяться в сочетании с моксонидином для коррекции АГ [46].

### Заключение

Таким образом, период пери- и постменопаузы — естественный период угасания репродуктивной функции женщины, характеризующийся развитием различных клинических расстройств, закладывающих основу для формирования серьезных патологических состояний — АГ, ССЗ, ожирения, СД 2 типа, постменопаузального остеопороза. МГТ, назначаемая в период менопаузального перехода, не является единственным способом профилактики и лечения сопутствующих менопаузе клинических состояний, в т.ч. ССЗ и их осложнений, что требует соответствующего терапевтического подхода. Фармакотерапия АГ у женщин в этом периоде, как одного из ключевых факторов риска развития ССЗ, осложнений и смертности, подразумевает использование антигипертензивных лекарственных средств, обладающих высокой и стойкой антигипертензивной активностью, органопротекцией, метаболической нейтральностью и благоприятным профилем переносимости.

Использование агонистов 11-имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидина у женщин,

в т.ч. в пери- и постменопаузе, особенно при наличии абдоминального ожирения и МС в составе комбинированной терапии оправдано, т.к. наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом приводит к снижению активности СНС, коррекции избыточной массы тела, инсулинорезистентности, улучшению качества жизни — уменьшению степени выраженности климактерических расстройств, остеопороза, а также к замедлению прогрессирования поражения органов-мишеней — сердца и сосудов. Агонисты 11-имидазолиновых рецепторов рекомендованы в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, если лечение основными классами препаратов не приводит к достижению целевого уровня АД или плохо переносится. Антигипертензивную терапию, в состав которой входит моксонидин, можно сочетать с МГТ при отсутствии противопоказания.

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

### Литература/References

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2275-9.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145:e153-e639.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕРФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Ong KL, Tso AWK, Lam KS, Cheung BM. Gender differences in BP control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension.* 2008;51:1142-8.
- Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:185-201. doi:10.1038/NRNEPH.2017.189.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387-95. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
- Shieu MM, Braley TJ, Becker J, Dunietz GL. The Interplay Among Natural Menopause, Insomnia, and Cognitive Health: A Population-Based Study. *Nat Sci Sleep.* 2023;15:39-48. doi:10.2147/NSS.S398019.
- Babenko AYU, Laevskaya MYu. Osteoporosis. Gender-specific features of prevention and treatment. *Russian Medical Journal.* 2017;(22):1646-50. (In Russ.) Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Остеопороз. Гендерные особенности профилактики и лечения. *Российский медицинский журнал.* 2017;(22):1646-50.
- Yureneva SV, Ermakova EI. Management of women with menopausal disorders (review of clinical recommendations). *Reproduction problems.* 2017;23(5):115-22. (In Russ.) Юреньева С.В., Ермакова Е.И. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций). *Проблемы репродукции.* 2017;23(5):115-22.
- Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch Med Sci.* 2022;19(2):458-66. doi:10.5114/aoms/157308.
- Huan L, Deng X, He M, et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6636856. doi:10.1155/2021/6636856.
- Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova TL, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. Arterial hypertension. 2010;16(4):351-5. (In Russ.) Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Т.Л. и др. Плейотропные эффекты моксонидина. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(4):351-5. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-351-355.
- Barris CT, Faulkner JL, De Chantemèle EJB. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Women. *Hypertension.* 2023;80:268-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17952.
- Wu Y-J, Jiang C-Q, Zhu T, et al. Obesity indicators as mediators of the association between age at menopause and blood pressure values. *Hypertens Res.* 2023;1-10. doi:10.1038/s41440-023-01184-3.
- Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(7):740-9. doi:10.1038/ajh.2011.71.
- Chapman N, Ching SM, Konradi AO, et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension.* 2023;80(6):1140-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448.
- Anagnostis P, Stevenson JC. Cardiovascular health and the menopause, metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;101781. doi:10.1016/j.beem.2023.101781.
- Pitha J, Vaněčková I, Zicha J. Hypertension after the Menopause: What Can We Learn from Experimental Studies? *Physiol Res.* 2023;72(Suppl 2):S91-S112.
- Shorakae S, Lambert EA, Jona E, et al. Effect of Central Sympathoinhibition With Moxonidine on Sympathetic Nervous Activity in Polycystic Ovary Syndrome-A Randomized Controlled Trial. *Front Physiol.* 2018;9:1486. doi:10.3389/fphys.2018.01486.
- Mauriège P, Karelis AD, Taleb N, et al. Comparing an adiposopathy approach with four popular classifications schemes to categorize the metabolic profile of postmenopausal women. *J Physiol Biochem.* 2020;76(4):609-22. doi:10.1007/s13105-020-00766-w.
- Ou YJ, Lee JI, Huang SP, et al. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 2023;12(13):4435. doi:10.3390/jcm12134435.
- De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol.* 2021;191(9):1490-8. doi:10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
- Sylvester MA, Brooks HL. Sex-Specific Mechanisms in Inflammation and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(7):53. doi:10.1007/s11906-019-0959-2.
- Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, et al. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(3):13. doi:10.1007/s11883-018-0716-z.
- Stang J, Zepher EM, Story M, et al. Dietary intakes of nutrients thought to modify cardiovascular risk from three groups of American Indians: The Strong Heart Dietary Study, Phase II. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(12):1895-903. doi:10.1016/j.jada.2005.09.003.

27. Dorofeeva GB, Dorofeev IV, Trofimova Yu V. Pathogenetic features of the development of arterial hypertension in menopausal women and the possibility of its correction. *Consilium Medicum*. 2014;16(1):12-6. (In Russ.) Дорощеева Г.Б., Дорощеев И.В., Трофимова Ю.В. Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции. *Consilium Medicum*. 2014;16(1):12-6.
28. Faulkner JL. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(12):1523-44. doi:10.1042/CS20210384.
29. Halland H, Lønnebakken MT, Pristaj N, et al. Sex differences in subclinical cardiac disease in overweight and obesity (the FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:1054-60. doi:10.1016/j.numecd.2018.06.014.
30. Kirichenko LL, Gatsura SV, Golosova AN, et al. Vascular wall stiffness in arterial hypertension and the possibility of its modulation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(6):83-8. (In Russ.) Кириченко Л.Л., Гацура С.В., Голосова А.Н. и др. Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертензии и возможности ее модуляции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(6):83-8. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-83-88.
31. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):547-52. doi:10.2147/vhrm.s1094.
32. Young T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. *Sleep Med Clin*. 2009;4(1):37-46. doi:10.1016/j.jsmc.2008.11.003.
33. Troshina EA, Beltsevich DG, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnosis, differential diagnosis and treatment of endogenous hypercorticism. *Problems of endocrinology*. 2010;56(2):53-63. (In Russ.) Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(2):53-63.
34. Fighters SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
35. Chen M-Q, Shi W-R, Wang H-Y, et al. Differences of Combined Effects Between Hypertension and General or Central Obesity on Ischemic Stroke in a Middle-Aged and Elderly Population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197-206. doi:10.2147/CLEP.S295989.
36. Espnes H, Ball J, Løchen ML, et al. Sex-Specific Associations between Blood Pressure and Risk of Atrial Fibrillation Subtypes in the Tromsø Study. *J Clin Med*. 2021;10:1514. doi:10.3390/JCM10071514.
37. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230-6. doi:10.2337/diacare.26.12.3230.
38. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2165-71. doi:10.2337/diacare.25.12.2165.
39. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4488. (In Russ.) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., от имени рабочей группы ESC. Рекомендации ESC по спортивной кардиологии и физическим тренировкам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4488. doi:10.15829/1560-4071-2021-4488.
40. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
41. Wallentin F, Wettermark B, Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *J Clin Hypertens*. 2018;20:106-14. doi:10.1111/jch.13149.
42. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi:10.1155/2013/541689.
43. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29:2669-80. doi:10.1093/eurheartj/ehn427.
44. Trusov VV, Aksenov KV, Chernyshova TE. Moxonidine in the treatment of arterial hypertension in women with metabolic syndrome during menopause. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(4):13-9. (In Russ.) Трусов В.В., Аксенов К.В., Чернышова Т.Е. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(4):13-9.
45. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:456-65. doi:10.1111/J.1463-1326.2006.00606.X.
46. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Jahangirov TS. Optimization of hypertension therapy in postmenopausal women using an imidazoline receptor agonist — moxonidine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джахангиров Т.Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(1):37-44.
47. Rukhsin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of drugs containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic hypertension*. 2015;12(2):8-12. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии*. 2015;12(2):8-12.
48. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidine in blood pressure control in patients with osteopenia. *Kardiologia*. 2018;58(7S):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачёва О.Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(7S):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.
49. Skibitsky VV, Gutova SR, Fendrikova AV, et al. Antihypertensive and vasoprotective effects of combined pharmacotherapy in patients with hypertension and prediabetes. *Kardiologia*. 2020;60(4):10-7. (In Russ.) Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60(4):10-7. doi:10.18087/CARDIO.2020.4.n1112.
50. Podzolkov VI, Mozharova LG, Khomitskaya YuV. The use of moxonidine for the correction of arterial hypertension in women with menopausal syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(5):83-8. (In Russ.) Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомичская Ю.В. Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(5):83-8.
51. Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, et al. Features of antihypertensive therapy and the practice of prescribing selective imidazoline receptor agonists in Russia compared with other countries: analysis of the data from the STRAIGHT study. *Therapeutic Archive*. 2021;93(4):440-8. (In Russ.) Конради А.О., Звартану Н.Э., Чазова И.Е. и др. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):440-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200818.
52. Tapilskaya NI, Khamoshina MB, Shestakova IG. A personalized approach to hormone therapy for premature ovarian insufficiency and during menopausal transition. *Doctor. Ru*. 2016;(8-9):47-51. (In Russ.) Тапильская Н.И., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г. Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода. *Доктор.Ру*. 2016;(8-9):47-51.
53. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al.; Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
54. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society/Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011. doi:10.1210/jc.2015-2236.
55. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019;364:1162.
56. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-74. doi:10.1007/s11357-013-9554-7.



## Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Ларина В. Н.<sup>1</sup>, Замятин К. А.<sup>1</sup>, Шерегова Е. Н.<sup>1</sup>, Кудинова М. А.<sup>2</sup>

Проблема рациональной тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается крайне актуальной в связи с ростом встречаемости данной патологии и неблагоприятным прогнозом. Исходя из существующих рекомендаций терапия пациентов с ХСН предполагает систематический и длительный приём многих лекарственных препаратов, а их эффективность во многом зависит от качества исполнения пациентом рекомендаций врача. Фармакотерапия пациентов старшего возраста с ХСН осложняется изменением метаболизма организма и сосуществованием множества патологий, ассоциированных с полипрагмазией, что существенно снижает "ответ" на терапию. Недостаточная приверженность лечению доказано снижает качество жизни пациентов, хотя существуют данные, свидетельствующие об его улучшении без существенного повышения финансовых затрат на фоне высокой приверженности. В настоящее время выделены три фенотипа ХСН, в зависимости от фракции выброса левого желудочка, но количество исследований по изучению особенностей приверженности пациентов при разных фенотипах ограничено, что требует дальнейшего изучения. Статья представляет собой аналитический обзор литературы, посвященный разным аспектам приверженности лечению пациентов с ХСН. Кратко освещены термины и понятия, связанные с приверженностью лечению, история изучения феномена, основные современные подходы к фармакотерапии ХСН при разных фенотипах, приведены результаты ряда крупных клинических исследований, включающих оценку приверженности пациентов с ХСН и её связь с прогнозом.

**Ключевые слова:** приверженность лечению, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия.

Ларина В. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Замятин К. А.\* — аспирант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6271-228X, Шерегова Е. Н. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, зав. 9-м терапевтическим отделением, Филиал № 4, ORCID: 0000-0001-9991-546X, Кудинова М. А. — к.м.н., зав. отделением кардиологии, ORCID: 0000-0002-3223-8457.

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

AA — антагонисты альдостерона, АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ББ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, нФВ — низкая фракция выброса, ОШ — отношение шансов, пФВ/унФВ — промежуточная/умеренно сниженная фракция выброса, СН — сердечная недостаточность, сФВ — сохраненная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 14.11.2023

Рецензия получена 30.11.2023

Принята к публикации 28.12.2023



**Для цитирования:** Ларина В. Н., Замятин К. А., Шерегова Е. Н., Кудинова М. А. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5690. doi:10.15829/1560-4071-2024-5690. EDN KRULNV

## Adherence to treatment as an integral component of the management of patients with heart failure

Larina V. N.<sup>1</sup>, Zamyatin K. A.<sup>1</sup>, Sheregova E. N.<sup>1</sup>, Kudina M. A.<sup>2</sup>

The problem of rational management of patients with heart failure (HF) remains extremely relevant due to its increasing incidence and poor prognosis. Based on current guidelines, therapy for patients with HF involves systematic and long-term use of many medications, and their effectiveness largely depends on the quality of the patient's compliance. Pharmacotherapy of older patients with HF is complicated by metabolism and the coexistence of many diseases associated with polypharmacy, which significantly reduces the response to therapy. Insufficient adherence to treatment has been proven to reduce the quality of life of patients. Currently, three HF phenotypes have been identified, depending on the left ventricular ejection fraction. However, the number of studies examining the characteristics of patient adherence in different phenotypes is limited, which requires further research. The article is an analytical review devoted to various aspects of adherence to treatment in patients with HF. The terms and concepts associated with compliance, the history of its research, the main modern approaches to pharmacotherapy of HF for different phenotypes are briefly covered. The results of a number of large clinical studies are presented, including the assessment of adherence in patients with HF and its relationship with prognosis.

**Keywords:** treatment adherence, heart failure, left ventricular ejection fraction.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Larina V. N. ORCID: 0000-0001-7825-5597, Zamyatin K. A.\* ORCID: 0000-0001-6271-228X, Sheregova E. N. ORCID: 0000-0001-9991-546X, Kudina M. A. ORCID: 0000-0002-3223-8457.

\*Corresponding author: kazamyatin@yandex.ru

**Received:** 14.11.2023 **Revision Received:** 30.11.2023 **Accepted:** 28.12.2023

**For citation:** Larina V. N., Zamyatin K. A., Sheregova E. N., Kudina M. A. Adherence to treatment as an integral component of the management of patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5690. doi:10.15829/1560-4071-2024-5690. EDN KRULNV

## Ключевые моменты

- Приверженность лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не оптимальна и требует совершенствования.
- Высокая приверженность лечению пациентов с ХСН может снизить смертность и повысить качество их жизни, без существенного увеличения финансовых затрат.
- Проблема приверженности пациентов с разными фенотипами ХСН в зависимости от значения фракции выброса левого желудочка в научной литературе представлена недостаточно.

## Key messages

- Adherence to treatment in patients with heart failure (HF) is not optimal and requires improvement.
- High adherence to treatment in patients with HF can reduce mortality and improve their quality of life, without significantly increasing financial costs.
- The problem of adherence of patients with different HF phenotypes depending on LVEF is not well represented in the literature.

Проблема низкой приверженности пациентов лечению при хронической сердечной недостаточности (СН) (ХСН) остается крайне актуальной в связи с ростом встречаемости данной патологии вследствие демографического старения населения.

По оценкам исследователей, в мире с ХСН живут 64,3 млн человек. В развитых странах распространенность ХСН оценивается в 1-2% среди взрослого населения [1]. Groenewegen A, et al. представили более реалистичную встречаемость данной патологии (4,2%), которая остается недиагностированной более чем в половине случаев [2]. В Российской Федерации медиана распространенности ХСН в 28 регионах составляет 2,6% от всех обращений за медицинской помощью в 2019г, при медиане летальности 3,2% [3]. После постановки диагноза ХСН 5-летняя смертность пациентов достигает 67%, что превосходит 5-летнюю смертность наиболее распространенных онкологических заболеваний [4].

Финансовое бремя ХСН включает в себя стоимость госпитализаций пациентов, обеспечение лекарственными препаратами, пенсии и пособия по инвалидности вследствие ХСН, косвенные финансовые затраты, вызванные смертью пациентов в экономически активном возрасте (до 72 лет), которые суммируются с затратами времени на уход за пациентом родственниками и близкими. При сопоставлении с официальными данными Росстата за 2022г, эта сумма соответствует 1,01% годового внешнего валового продукта Российской Федерации<sup>1</sup> [5].

Таким образом, при высокой распространенности и летальности ХСН, неизбежно возникающей в результате лечения сопутствующей патологии, полипрагмазии, проблема приверженности лечению пациентов с ХСН не теряет своей значимости и актуальности.

Несмотря на усилия широкого круга специалистов, занимающихся изучением приверженности лечению, ряд проблем остается нерешенным [6]. Среди них можно выделить как общие, так и специфичные для ХСН:

- большое количество терминов и трактовок, применяемых для описания понятия "приверженности" лечению;
- множество факторов, оказывающих как позитивное, так и негативное влияние на приверженность лечению;
- отсутствие единого общепринятого валидированного метода определения приверженности лечению и дальнейшего алгоритма тактики ведения пациента в зависимости от уровня следования рекомендациям врача;
- кто и в какой мере должен нести ответственность за приверженность пациента терапии: сам пациент, лечащий врач или система здравоохранения?
- существуют ли особенности приверженности терапии при разных фенотипах ХСН, в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)?

На сегодняшний день в большинстве научных работ представлены данные по оценке приверженности у пациентов с низкой/сниженной ФВ ЛЖ (нФВ), однако количество работ, в которых проводилось бы сравнение приверженности лечению пациентов с умеренно сниженной (унФВ) и с сохраненной ФВ ЛЖ (сФВ), ограничено [7]. В связи с этим целью статьи является обсуждение современных представлений о проблеме приверженности терапии пациентов с ХСН и её перспектив в зависимости от фенотипа.

## Методология поиска

Методологический подход включал в себя поиск информации, связанной с приверженностью лечению пациентов с ХСН в отечественных и зарубежных полнотекстовых статьях и клинических рекомендациях, индексируемых в электронных базах [cardiojournal.online](http://cardiojournal.online), PubMed, Google Scholar и Elibrary, опубликованных в период с 2000 по 2023гг, по следующим запросам: приверженность лечению,

<sup>1</sup> Данные о размере ВВП РФ взяты с сайта [rosstat.gov.ru/statistics/accounts](http://rosstat.gov.ru/statistics/accounts).

хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, adherence to treatment, heart failure, left ventricular ejection fraction.

#### Современный взгляд на фенотипы СН в зависимости от значения ФВ ЛЖ

В период "медицины доказательств" концепция международных контролируемых клинических исследований способствовала формированию взгляда на ХСН в зависимости от значения ФВ ЛЖ. В наши дни ФВ ЛЖ рассматривается как один из ключевых критериев классификации ХСН, показателей гемодинамики и прогноза, а также как клинический маркер, указывающий на ведущие патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования ХСН, и позволяющий определить чувствительность пациента к терапии. Пороговые значения ФВ ЛЖ являются произвольными и различаются в разных руководствах, а сама категоризация по ФВ ЛЖ неоднократно подвергалась критике за чрезмерное упрощение сложного синдрома.

С 2016г выделяют три фенотипа ХСН [8, 9]: нФВ (<40%), промежуточной/унФВ (40-49%) и сФВ (≥50%).

Отдельного внимания заслуживает замена термина "ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ" на "ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ" в 2021г, что обусловлено результатами ретроспективного анализа крупных рандомизированных клинических исследований, в которых было доказано, что пациенты с ФВ ЛЖ 41-49% получают преимущества от той же терапии, что и пациенты с нФВ ЛЖ (≤40%) [10, 11].

В отчёте Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца по ключевым элементам данных и определения выбора тактики клинического ведения пациентов с ХСН к стандартным трём фенотипам в зависимости от значения ФВ ЛЖ представлен новый под-фенотип — **СН с восстановленной ФВ ЛЖ** (HF with recovered EF) у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ [12]. Данный под-фенотип рассматривается в случае увеличения ФВ ЛЖ на ≥10% у лиц с исходной ФВ ЛЖ ≤40% и её значении >40% при повторном определении.

Эксперты Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов также обсуждают 2 дополнительных фенотипа. Первый, по аналогии с вышеупомянутым, **с улучшающейся ФВ ЛЖ** (исходно имеющаяся ФВ ЛЖ <40%, которая улучшается на 10 пунктов и становится равной >40%) и **с супернормальной ФВ ЛЖ** (>65%) [13].

Эксперты Российского кардиологического общества в 2023г предложили ограничиться двумя типами СН в зависимости от ФВ ЛЖ: сФВ и нФВ. Это обусловлено 1) субъективностью подсчета ФВ (особенно при выделении унФВ); 2) одинаковыми подходами к лечению пациентов с нФВ и унФВ; 3) сложностью оценки клинического состояния пациента при изменении ФВ на фоне терапии. По мнению авто-

ров, данная классификация должна облегчить работу практикующих врачей благодаря своей простоте и понятности [14].

Каждый фенотип ХСН имеет особенности клинического течения, определенный уровень госпитализации и летальности. В Российской Федерации среди пациентов с ХСН ФВ ЛЖ <40% выявлена у 30,7% мужчин и 14,4% женщин ( $p < 0,001$ ), 40-49% — у 28,5% и у 19% ( $p = 0,008$ ), ≥50% — у 40,8% и у 66,7% мужчин и женщин, соответственно ( $p < 0,001$ ) [15]. Прогноз при ХСН с нФВ ЛЖ менее благоприятный по сравнению с ХСН с сФВ ЛЖ. Однако при последнем фенотипе отмечена лучшая выживаемость среди женщин по сравнению с мужчинами. Летальность пациентов с ХСН в течение года наблюдения достигает 8,8% при нФВ ЛЖ, 7,6% — унФВ, 6,4% — при сФВ [16].

Тем не менее прогноз пациентов даже с сФВ ЛЖ остается неблагоприятным и не улучшается со временем, а ведущей причиной смерти, независимо от фенотипа, являются экстракардиальные причины (отношение шансов (ОШ) 1,07, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,85-1,33), среди которых как при нФВ ЛЖ, так и при сФВ ЛЖ преобладают онкологические заболевания (12,8% и 12,4%, соответственно), респираторные заболевания (9,6% и 15,6%, соответственно), когнитивные/поведенческие расстройства (4,9% и 6,6%, соответственно) [17].

Кроме того, наблюдается нарастание встречаемости у этих пациентов сопутствующей патологии в виде артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, гиперлипидемии, что вносит вклад в общее бремя мультиморбидности, снижение приверженности терапии и ухудшение течения заболевания.

#### Современные подходы к фармакотерапии пациентов с СН

Фармакотерапия является ключевым фактором лечения ХСН и основана на комбинированном назначении нескольких групп лекарственных средств, действующих на разные патогенетические пути.

*Всем пациентам с клинически выраженной ХСН II-IV функционального класса* рекомендованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) в комбинации с прочими препаратами; бета-адреноблокаторы (ББ); антагонисты альдостерона (АА) для снижения риска госпитализации в связи с ХСН и смерти (класс I, уровень доказанности А). Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (дапаглифлозин/эмпаглифлозин) рекомендованы для снижения риска госпитализации в связи с СН и сердечно-сосудистой смерти (класс I, уровень доказанности В — Российское кардиологическое общество, 2020г, рекомендации Европейского общества кардиологов 2021г) [18, 19].

На сегодняшний день подтверждены значительные эффекты комбинированного использования

сакубитрила/валсартана, ББ, АА и иНГЛТ-2, как нового терапевтического стандарта СН с нФВ ЛЖ [20, 21].

Доказательная база относительно лечения пациентов с пФВ ЛЖ значительно меньше, т.к. большинство исследований, посвященных ХСН, включали пациентов с сФВ или нФВ ЛЖ, что препятствует выбору рациональной терапии, благоприятно влияющей на долгосрочный прогноз.

Ситуация пФВ ЛЖ нередко является результатом снижения нормальной или восстановления низкой, в связи с чем на сегодняшний день эксперты единодушны во мнении, что при выборе тактики ведения пациента следует учитывать величину ФВ ЛЖ, этиологию, сопутствующую патологию, особенности клинической картины и прогноз.

Стратегия ведения пациентов с СН пФВ должна быть сосредоточена на лечении факторов риска, например, коррекции АГ, ИБС, а также использовании диуретиков по мере необходимости при эпизодах обострения СН или наличия отека легкого синдрома. До сих пор не проводилось специальных рандомизированных клинических исследований с участием пациентов с СН пФВ, учитывая относительно недавнее появление этого фенотипа в качестве клинически значимой когорты пациентов. Большая часть доказательств эффективности фармакологической терапии была получена при анализе подгрупп пациентов с ФВ ЛЖ 41-49% из существующих исследований по СН нФВ и СН сФВ.

Пациентам с ХСН и унФВ ЛЖ рекомендовано назначение ББ, иАПФ/АРА II/сакубитрил+валсартана и АА для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за ХСН. Также возможно назначение дигоксина по тем же показаниям, как и при лечении пациентов с СН нФВ.

СН сФВ является крайне сложным гетерогенным системным клиническим синдромом, в развитие и прогрессирование которого вносят вклад многие патологии, особенно, сахарный диабет, АГ и ожирение. При СН сФВ дисфункция миокарда может быть проявлением сочетаний сердечно-сосудистых, метаболических, легочных, почечных, гериатрических и других состояний, которые возможны у 5-80% пациентов с данным фенотипом СН [22].

До 2021г тактика ведения пациентов с ХСН сФВ ЛЖ в основном ограничивалась назначением диуретиков при застойных явлениях (IV — 2016г, IC — 2021г) и лечением сопутствующей патологии с целью улучшения клинических симптомов, качества жизни и прогноза (IC), поскольку не существовало групп препаратов, благоприятно влияющих на прогноз при данной патологии.

При выборе тактики лечения этой группы пациентов большое значение придается своевременному скринингу и лечению сопутствующей патоло-

гии сердечно-сосудистого и иного происхождения. Целями лечения являются облегчение симптомов, улучшение качества жизни, снижение частоты госпитализаций и улучшение выживаемости. После публикации результатов новых клинических испытаний стало ясно, что использование новых препаратов (валсартан+сакубитрил, иНГЛТ-2) может улучшить исходы у пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ [23, 24].

Использование в реальной клинической практике существующих рекомендаций остается субоптимальным у значительной части пациентов. В многонациональном обсервационном исследовании с использованием баз данных здравоохранения в Швеции, Великобритании и США целевые дозы иАПФ, АРА II, ББ и сакубитрила-валсартана были достигнуты у 15%, 10%, 12% и 30% пациентов, соответственно. Отказались от дальнейшего приема иАПФ 55%, АРА II — 33%, сакубитрила/валсартана — 27% пациентов [25]. Наблюдательное исследование QUALIFY (Quality of adherence to guideline recommendations for life-saving treatment in heart failure survey), в котором приняли участие 6669 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , свидетельствовало о приверженности лечению лишь у каждого пятого пациента (23%). Приверженность лечению чаще выявлялась при I функциональном классе по NYHA и длительном анамнезе фибрилляции предсердий, дислипидемии, АГ, хронической болезни почек и др., что подтверждает вклад "парадокса сопутствующих заболеваний" в улучшение следования рекомендациям врача. Неприверженными терапии чаще были лица старческого возраста и с более тяжелым течением ХСН. Было доказано влияние неприверженности на общую смертность (ОШ 2,21), риск госпитализации (ОШ 2,6) и смертности в связи с ХСН (ОШ 1,32), комбинированной госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,35) [26].

Поскольку подавляющее большинство пациентов с ХСН имеют хотя бы одно из сопутствующих или фоновых заболеваний (ИБС, нарушения ритма сердца, АГ, сахарный диабет и др.), к рекомендованным препаратам возможно добавление дополнительных лекарственных средств, что может приводить к полипрагмазии и снижению приверженности терапии [27, 28]. В связи с этим, ввиду ориентации современной медицины на выстраивание персонализированного подхода к каждому пациенту, изучение особенностей приверженности пациентов с различными фенотипами ХСН лечению является целесообразным.

**Термины, характеризующие приверженность лечению, факторы, на неё влияющие, и неприверженность как отдельный феномен**

Приверженность лечению — это степень соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача, в отношении приема препаратов,

Таблица 1

Основные группы факторов, снижающие приверженность пациентов лечению

Связанные с пациентом	Связанные с заболеванием	Связанные с медицинским учреждением	Связанные с лекарственной терапией	Связанные с системой здравоохранения
<ul style="list-style-type: none"> <li>низкий уровень образования</li> <li>низкая медицинская грамотность с низкой осведомленностью о заболевании и лекарствах</li> <li>отсутствие навыков самоорганизации</li> <li>отсутствие доверия врачу (доверие СМИ и/или знакомым, не обладающим экспертностью в медицине)</li> <li>отсутствие мотивации</li> <li>боязнь побочных эффектов лекарственных препаратов</li> <li>низкий экономический статус</li> <li>депрессия или когнитивные нарушения</li> <li>старческий возраст</li> <li>слабое зрение</li> <li>алкогольная или наркотическая зависимость</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>отсутствие симптомов</li> <li>хроническое течение</li> <li>благоприятный прогноз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>недостаточное количество времени для консультации пациента</li> <li>плохие отношения между врачом и пациентом</li> <li>неудовлетворительные навыки в обучении пациента самоконтролю лечению</li> <li>неудовлетворительное описание всех назначенных препаратов</li> <li>трудности в сборе точной информации о принимаемых дома препаратах (дженериках; ранее назначавшихся препаратах)</li> <li>патерналистский подход медработника к пациенту</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>сложная схема приёма</li> <li>большое количество назначенных препаратов</li> <li>неправильная длительность приема препарата (временная, пожизненная)</li> <li>самовольная отмена препарата</li> <li>побочные эффекты препаратов и их токсичность</li> <li>лекарственные взаимодействия</li> <li>наличие разных дженериков лекарственных препаратов (разные названия и упаковки одинаковых препаратов)</li> <li>цена препарата (для человека, для бюджета)</li> <li>неудобство от необходимости приема препарата (после/до еды, необходимость приёма во время работы)</li> <li>недоступность препарата (необходимость рецептов для покупки, редко встречается в аптеках)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>низкая доступность медицинской помощи (сложно добираться; высокая стоимость услуг)</li> <li>плохое взаимодействие структур внутри медицинской системы</li> <li>сложности с сохранением актуальности листа назначений внутри системы здравоохранения</li> <li>нехватка квалифицированных медицинских работников и малое количество времени, отведенное для консультации пациента</li> </ul>

Примечание: адаптировано из Pedretti R, et al. [33].

соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни<sup>2</sup> [6, 29].

В современной науке активное изучение приверженности лечению началось с 70-х годов XX века. Изначально явление приверженности в англоязычной литературе обозначалось термином "compliance" [6]. В таком виде оно перешло в русский язык, и в наши дни термин "комплаентность" или "комплаенс" в профессиональной медицинской среде распространен достаточно широко. Однако в процессе дальнейшей разработки темы и накопления литературы термин "compliance" [29] был вытеснен понятием "adherence", которым данный феномен наиболее часто обозначается в настоящее время [30]. Более того, некоторые авторы начали применять термин "compliance" с негативной коннотацией, обозначая безрефлексивное, "слепое" следование указаниям врача [31].

Также в англоязычной литературе довольно часто встречаются и такие термины, как "concordance" и "persistence". Если первое является практически полным синонимом слова "compliance", то "persistence" обозначает именно продолжительность исполнения пациентом рекомендаций [6, 32].

Специалисты выделяют пять основных групп факторов, влияющих на приверженность лечению [33]: связанные с 1) пациентом; 2) заболеванием;

3) учреждением, оказывающим медицинскую помощь (включая медицинских работников данного учреждения); 4) лекарственной терапией; 5) системой здравоохранения (табл. 1).

Согласно мнению некоторых экспертов, неприверженность пациентов лечению является отдельным феноменом, не равнозначным низкой приверженности лечению [34]. Это разделение понятий целесообразно, поскольку в практической деятельности врача важно отличать низкоприверженного от неприверженного по собственным рациональным мотивам пациента: если при низкой приверженности пациента, который периодически забывает принимать препараты, средства повышения приверженности, такие как электронные средства напоминания, могут оказаться весьма эффективными [35], то при наличии рациональной (осознанной) неприверженности человека, эффективность подобных рекомендаций будет отсутствовать. Такой пациент, ведомый личными мотивами, может осознанно нарушать предписания врача. Данная ситуация требует большой работы с личностью пациента, часто с привлечением психолога [36].

Приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций научных медицинских сообществ также имеет не меньшее значение, чем приверженность терапии самих пациентов [6, 37]. Следует отметить, что под соблюдением рекомендаций подразумевается не только назначение рациональной

<sup>2</sup> World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. 35. Geneva: (Электронный ресурс): <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>.



Рис. 1. Вариант систематизации терминологии (основано на [6, 29]).

фармакотерапии, но и достижение целевых дозировок лекарственных препаратов, особенно, в группе "уязвимых" пациентов, к которым относятся и лица старшего возраста [38–42] (рис. 1).

Правильный выбор препарата внутри одной фармакологической группы также необходим для достижения максимального эффекта терапии. К примеру, за последние 20 лет, несмотря на четырехкратный рост назначений ББ, каждый третий пациент с ХСН принимал препарат, не имеющий доказанного влияния на прогноз [43].

#### Приверженность терапии пациентов с ХСН

В век расцвета биомедицины, уделяя внимание изучению течения ХСН, её исходам и фармакотерапии, к проблеме приверженности лечению часто подходят глобально, в рамках исследований хронических неинфекционных заболеваний в целом [44]. При этом низкая приверженность лечению пациентов с ХСН и нарушение соблюдения врачебных рекомендаций ассоциированы с более высокой частотой госпитализации пациентов по причине декомпенсации [37, 45–47]. В структуре медицинских затрат на лечение, 73,6% средств расходуется именно на госпитализации [5]. Результаты многоцентрового перекрестного исследования с участием 556 пациентов в возрасте  $61 \pm 14$  лет (65% мужчин) свидетельствуют, что пациенты, нерегулярно принимавшие лекарственные препараты, имели на 22% больший риск госпитализации, чем более приверженные медикаментозной терапии пациенты [48]. В данное исследование были включены пациенты с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ , что соответствует СН нФВ и СН унФВ, но сравнение приверженности между этими группами не проводилось. При этом существуют данные, что пациенты с более высоким количеством госпитализаций (ОШ 1,9, 95% ДИ: 1,4–2,4;  $p < 0,001$ ) статистически значимо имели и большую общую однолетнюю смертность (ОШ 3,9, 95% ДИ: 2,3–6,5;  $p < 0,001$ ) [47].

В Шведский регистр были включены 64610 пациентов в возрасте  $73,9 \pm 12,1$  лет с СН с подтвержденной информацией о значении ФВ ЛЖ. В зависимости

от ФВ ЛЖ пациенты были разделены на следующие группы: ФВ ЛЖ  $< 30\%$  (27,6% участников),  $= 30\text{--}39\%$  (26,9% участников),  $= 40\text{--}49\%$  (22,1% участников), и  $\geq 50\%$  (23,3% участников) с целью оценки приверженности терапии (хорошая, умеренная или плохая) на фоне моно-, двойной или тройной терапии (иАПФ/АРА II, ББ и АА). За конечную точку принималась общая смертность. Пациенты с ФВ ЛЖ  $< 30\%$  имели максимально высокий уровень смертности, практически на 20% превышающий уровень смертности пациентов с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  (ОШ 0,80, 95% ДИ: 0,71–0,90,  $p < 0,001$ ). В случае хорошей приверженности оптимальной терапии, общая смертность пациентов с ФВ ЛЖ  $< 30\%$  сопоставима со смертностью в группе пациентов с ФВ ЛЖ  $> 50\%$  (ОШ 0,97, 95% ДИ: 0,86–1,10,  $p = 0,664$ ). Таким образом, авторы выделяют хорошую, умеренную и плохую приверженность терапии. Хорошая приверженность в группе пациентов с ФВ ЛЖ  $< 30\%$  ассоциировалась с улучшением выживаемости. При исходно умеренной приверженности терапии — улучшение прогноза зависело от оптимально назначенной терапии, особенно в виде иАПФ и ББ. Однако в данном исследовании количество хорошо приверженных пациентов было всего 20% от общей когорты, что критически мало [7].

В настоящее время поиск путей повышения приверженности пациентов как медикаментозной терапии, так и медицинскому сопровождению, особенно, на этапе поликлинического звена, является крайне актуальным. Особенно ввиду того, что существенных изменений в разработке доказанно эффективных методик повышения приверженности пациентов лечению не происходит уже в течение 30 лет [29]. Современные исследования показывают, что активная реабилитация кардиологических пациентов и высокая приверженность терапии в рамках амбулаторного звена вносит определенный вклад в снижение смертности и частоты повторных госпитализаций пациентов с ХСН, без повышения затрат на лечение [49].

Шагом к преодолению данной проблемы стало исследование COMPLIANCE [39]. В рамках иссле-

**Таблица 2**  
**Распределение факторов декомпенсации кровообращения по видам приверженности (на основе [40])**

Факторы, способствующие декомпенсации кровообращения		
Связанные с приверженностью изменениям образа жизни	Связанные с приверженностью лекарственной терапии	Следование врачей рекомендациям
избыточное потребление натрия	неконтролируемая гипертензия	ятрогенная перегрузка объемом (например, при внутривенных инфузиях)
алкоголь		недостижение целевых цифр артериального давления
избыточный приём жидкости		аритмии (фибрилляция предсердий; желудочковые аритмии; брадиаритмии)

дования качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у лиц с ХСН был представлен анализ данных 72 пациентов в возрасте 69,1±9,5 лет (69% мужчин). Критериями включения в исследование были ХСН с ФВ <50; повышенный уровень BNP (мозгового натрийуретического пептида) >35 пг/мл и/или NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида) >125 пг/мл.

Пациенты были разделены на две группы: первичные пациенты (впервые обратившиеся за помощью в период набора пациентов для исследования) и повторные пациенты (длительно наблюдавшиеся в медицинском центре до начала данного исследования). Изучение приверженности происходило с помощью модифицированного оригинального опросника "Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии" [50]. Исследование показало, что наиболее приверженными оказались пациенты, которые предварительно уже наблюдались в данном медицинском центре. Полностью приверженными к терапии в целом оказались 72,5% пациентов. В структуре приверженности отдельным препаратам наибольшая полная приверженность была продемонстрирована в отношении спиронолактона и составила 100%. Наименее приверженными пациенты были к терапии иАПФ (76,9%). В группе пациентов, которые впервые обратились за помощью по поводу ХСН, полная приверженность терапии в целом составила 15,6%. Наиболее приверженными пациенты оказались к ББ — полная приверженность наблюдалась у 70,0% пациентов, наименее приверженными — к терапии иАПФ (32,3%).

В рамках одномоментного исследования приверженности лечению у 178 пациентов с ХСН при помощи вопросника количественной оценки приверженности ("КОП-25") было установлено, что 26,4% пациентов имели низкую; 42,1% — среднюю и только 31,5% — высокую приверженность лекарственной терапии. Приверженность медицинскому сопровожде-

нию ХСН в 21,3% случаев была низкой, в 39,4% — средней, в 39,3% — высокой. Самые низкие показатели были в отношении приверженности пациента модификации образа жизни: у 34,8% пациентов был низкий уровень приверженности, у 42,1% — средний, у 23,1% — высокий [51].

Сильной стороной исследования LEVEL-SHF являлось то, что приверженность лекарственной терапии оценивалась не косвенным методом (с помощью опросников и т.д.), а путем прямого определения уровня препарата в крови. В исследование были включены 274 пациента (208 мужчин), средний возраст 62 года. Приверженными лечению считали пациентов, у которых в сыворотке крови были обнаружены все назначенные препараты. По результатам исследования, 82,5% пациентов соблюдали рекомендованный режим лекарственной терапии; 17,5% — не регулярно принимали назначенные препараты. У 3,6% лиц в сыворотке крови не было обнаружено следов приема ни одного препарата. Таким образом, исследование показало, что значительная часть амбулаторных пациентов имеют неоптимальный уровень приверженности [52].

В большинстве случаев ХСН регистрируется у лиц пожилого возраста. Среди факторов, способствующих декомпенсации ХСН, существенная доля обусловлена факторами образа жизни (табл. 2) [40]. Однако стоит отметить, что нельзя возлагать ответственность в полной мере только на пациента. Как показывают исследования [41], у врачей также наблюдается отсутствие мотивации достигать целевых значений основных жизненных показателей у пациентов. В случае работы с лицами пожилого и старческого возраста это проявляется в так называемом "особом подходе", который сводится к назначению меньших доз лекарственных препаратов.

Таким образом, факторы декомпенсации сердечной деятельности возможно распределить в группы, в зависимости от приверженности пациентов (изменению образа жизни или медикаментозной терапии) или приверженности врачей следованию рекомендациям (табл. 2).

### Заключение

Достоверные научные результаты свидетельствуют о специфике течения ХСН в зависимости от возраста, демографических показателей, клинических особенностей пациентов, сопутствующей патологии и условий лечения. При этом, в рамках не теряющего актуальности процесса формирования индивидуального подхода к каждому пациенту, выявление особенностей приверженности лечению пациентов с разным фенотипом ХСН, возможно, облегчит стратификацию риска и прогнозирование течения заболевания, а также позволит разработать дополнительные "инструменты" работы с такими пациентами

на амбулаторном этапе. Приверженность лечению является комплексным и многофакторным феноменом, который не существует изолированно, а тесно связан с личностью пациента, его медицинскими и социальными проблемами, уровнем отношения к собственному здоровью, поддержкой близкого окружения. Особый интерес представляют группы пациентов с ХСН с сФВ ЛЖ в сочетании с мультиморбидностью, полипрагмазией и рядом гериатрических синдромов, ухудшающих функциональное состояние, автономность пациентов, что тесно связано с низкой приверженностью терапии. В связи с этими обстоятельствами работа с пациентом, страдающим ХСН, требует разностороннего и междисциплинар-

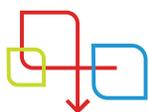
ного подхода, возможно, с организацией комплексного сопровождения в т.ч. и другими специалистами: врачами, фармакологами, средним медицинским персоналом, клиническими психологами, социальными работниками и т.д. В перспективе необходимо дальнейшее изучение факторов, ассоциированных с низкой приверженностью и неприверженностью терапии в группе лиц старшего возраста, с учетом фенотипа и этиологии ХСН, что позволит оптимизировать подходы к тактике ведения таких пациентов.

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

### Литература/References

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ehfj.1858.
- Zvartau NE, Solovyova AE, Endubaeva GV, et al. Analysis of the information about the incidence of heart failure, associated mortality and burden on the healthcare system, based on the encoding data in 15 subjects of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5339. (In Russ.) Звартая Н.Э., Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В. и др. Анализ сведений о распространенности сердечной недостаточности, летальности и нагрузке на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5339. doi:10.15829/1560-4071-2023-5339.
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC: heart failure*. 2018;6(8):678-85. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
- Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
- Lukina YuV, Kutishenko NP, Marcevic SYU, et al. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-infectious diseases. Solving the problem in a number of clinical situations". *Preventive medicine*. 2020;23(3-2):42-60. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Методические рекомендации: "Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций". *Профилактическая медицина*. 2020;23(3-2):42-60. doi:10.17116/profmed20202303242.
- Chen X, Kang Y, Dahlström U, Fu M. Impact of adherence to guideline-directed therapy on risk of death in HF patients across an ejection fraction spectrum. *ESC Heart Fail*. 2023;10(6):3656-3666. doi:10.1002/ehf2.14358.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, 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;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230-9. doi:10.1002/ehfj.1149.
- Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1139-45. doi:10.1002/ehfj.1160.
- Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(16):2053-150. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.012.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352-80.
- Galyavich AS, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Belenkov YuN. About the classification of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5584. (In Russ.) Гальявич А.С., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. О классификации хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5584. doi:10.15829/1560-4071-2023-5584. EDN ZGXELX.
- Polyakov DS, Fomin IV, Shkarin VV, et al. EPOCHA-D-CHF: gender differences in prognosis for acute decompensated heart failure in real clinical practice (part 1). *Problems of women health*. 2017;12(2):11-21. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Шкарин В.В. и др. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные особенности прогноза при острой декомпенсации ХСН в реальной клинической практике (часть 1). *Проблемы женского здоровья*. 2017;12(2):11-21.
- Crespo-Leiro M, Anker S, Maggioni A, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25. doi:10.1002/ehfj.566.
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924.
- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
- Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB, et al. 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.) Кобалава Ж.Д., Медовщikov В.В., Ешниязов 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.
- Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):936-55. doi:10.1002/ehfj.2894.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
- Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021;27:1954-60. doi:10.1038/s41591-021-01536-x.

25. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1499-511.
26. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414-23. doi:10.1002/ehf.887.
27. Larina VN, Bart BY, Karpenko DG, et al. Polymorbidity and its association with the unfavorable course of chronic heart failure in outpatients aged 60 years and older. *Kardiologiya*. 2019;59(12S):25-36. (In Russ.) Ларина В.Н., Барт Б.Я., Карпенко Д.Г. и др. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. *Кардиология*. 2019;59(12S):25-36. doi:10.18087/cardio.n431.
28. Larina VN, Shcherbina ES, Dryutova VV, Larin VG. Evidence-based perspective on heart failure and osteoporosis: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5306. (In Russ.) Ларина В.Н., Щербина Е.С., Дрютова В.В. и др. Взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности и остеопороза с позиции доказательной медицины: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5306. doi:10.15829/1560-4071-2023-5306.
29. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Treatment management based on adherence: Patient recommendation algorithms. Cross-disciplinary guidelines. *Medical news of north Caucasus*. 2020;15(4):461-8. (In Russ.) Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. "Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации" Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(4):461-8. doi:10.14300/mnnc.2020.15109.
30. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
31. Shaydyuk OYu, Kudinova MA, Taratukhin EO, Romashenko OV. Clinician — treats, and patient — being treated? recent view on the treatment adherence in coronary heart disease setting. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):104-8. (In Russ.) Шайдюк О.Ю., Кудинова М.А., Таратухин Е.О., Ромашенко О.В. Врач — лечит, а больной — лечится? Современные представления о приверженности к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9):104-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-104-108.
32. Spence JD, Hurley TC, Spence JD. Actual practice in hypertension: implications for persistence with and effectiveness of therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(6):481-7. doi:10.1007/s11906-001-0010-1.
33. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(2):149-66. doi:10.1093/eurjpc/zwac204.
34. Jahan F, Nematollahi S. Effect of a Quality of Life Education Program on Psychological Well-being and Adherence to Treatment of Diabetic Patients. *J Holist Nurs Midwifery*. 2021;31(1):61-7. doi:10.32598/jhnm.311.2034.
35. Taratukhin EO, Nozdrachev DI, Zamyatin KA. Digital tools for improving medication adherence. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):96-102. (In Russ.) Таратухин Е.О., Ноздрачев Д.И., Замятин К.А. Цифровые средства повышения приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):96-102. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-96-102.
36. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):34-9. (In Russ.) Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдюк О.Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
37. Larina VN, Leonova MV, Bondarenkova AA, Larin VG. Patient compliance and physicians' adherence to guidelines on heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2398. (In Russ.) Ларина В.Н., Леонова М.В., Бондаренкова А.А., Ларин В.Г. Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2398. doi:10.15829/1728-8800-2020-2398.
38. Martsevich SY, Guseynova ET, Kutishenko NP, et al. Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):571-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Гусейнова Э.Т., Кутищенко Н.П. и др. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):571-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-11.
39. Guseynova ET, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):738-42. (In Russ.) Гусейнова Э.Т., Кутищенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):738-42. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-10.
40. Orlova IaA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya*. 2018;58(S12):42-72. (In Russ.) Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58(S12):42-72. doi:10.18087/cardio.2560.
41. Drapkina OM, Shepel RN, Drozdova LYu, et al. Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4332. (In Russ.) Дракпина О.М., Шепель Р.Н., Дроздова Л.Ю. и др. Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертензией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов 30. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4332. doi:10.15829/1560-4071-2021-4332.
42. Abdin A, Bauersachs J, Soltani S, et al. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):24-31. doi:10.1002/ehf2.14197.
43. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
44. Guseynova ET, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Chronic heart failure and adherence to medication: methods for assessing adherence to therapy and unresolved issues. *The Clinician*. 2020;14(3-4):K627. (In Russ.) Гусейнова Э.Т., Кутищенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Проблема хронической сердечной недостаточности и приверженности медикаментозному лечению: методы оценки и нерешенные вопросы. *Клинициан*. 2020;14(3-4):K627. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K627.
45. Fofanova TV, Subotnikov MV, Ageev FT. Patient adherence after coronary bypass grafting: different facets of same matter. A systematic review. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021;28(4):100-17. (In Russ.) Фофанова Т.В., Суботников М.В., Агеев Ф.Т. Приверженность пациентов терапии после коронарного шунтирования: разные грани одной проблемы. *Систематический обзор. Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(4):100-17. doi:10.25207/1608-6228-2021-28-4-100-117.
46. Scalvini S, Bernocchi P, Villa S, et al. Treatment prescription, adherence, and persistence after the first hospitalization for heart failure: A population-based retrospective study on 100785 patients. *Int J Cardiol*. 2021;330:106-11. doi:10.1016/j.ijcard.2021.02.016.
47. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
48. Rabelo-Silva ER, Saffi MAL, Aliti GB, et al. Precipitating factors of decompensation of heart failure related to treatment adherence: multicenter study-EMBRACE. *Fatores precipitantes de descompensação da insuficiência cardíaca relacionados a adesão ao tratamento: estudo multicêntrico-EMBRACE*. *Rev Gaucha Enferm*. 2018;39:e20170292. doi:10.1590/1983-1447.2018.20170292.
49. Kanaoka K, Iwanaga Y, Nakai M, et al. Multifactorial Effects of Outpatient Cardiac Rehabilitation in Patients with Heart Failure: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;zwac274. doi:10.1093/eurjpc/zwac274.
50. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576-83. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., Дракпина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-83. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
51. Bunova SS, Zhernakova NI, Skirdenko YuP, Nikolaev NA. Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2665. (In Russ.) Бунова С.С., Жернакова Н.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2665. doi:10.15829/1728-8800-2020-2665.
52. Jelínek L, Václavík J, Ramík Z, et al. Directly Measured Adherence to Treatment in Chronic Heart Failure: LEVEL-CHF Registry. *Am J Med Sci*. 2021;361(4):491-8. doi:10.1016/j.amjms.2020.12.004.



# Форсига

(Дапаглифлозин)

В классе инГЛТ-2

– единственный препарат, показавший снижение риска гСН и СС смерти и входящий в стандарты медицинской помощи пациентам с ХСН<sup>1-3</sup>

**29%**

САР 6,0%  
p < 0,001

Всего<sup>a</sup> гСН<sup>2</sup>

ОР: 0,71  
95 % ДИ: 0,65–0,78

**14% СОР**

САР 1,5%  
p = 0,01

Смерть от ССЗ<sup>2</sup>

ОР: 0,86  
95 % ДИ: 0,76–0,97

**10% СОР**

САР 1,5%  
p = 0,03

Смерть по любой причине<sup>2</sup>

ОР: 0,90  
95 % ДИ: 0,82–0,99



Входит в рекомендации и стандарты по ХСН<sup>4,5</sup>



Доступна в льготе<sup>6</sup>



**1 таблетка  
10 мг<sup>1</sup>**



**1 раз  
в сутки<sup>1</sup>**



**без  
титрации<sup>1</sup>**



**включен  
в ЖНВЛП<sup>5</sup>**

инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СН — сердечная недостаточность; гСН — госпитализация по поводу СН; ХСН — хроническая СН; СС — сердечно-сосудистый; СОР — снижение относительного риска; САР — снижение абсолютного риска; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

<sup>1</sup> Первичные и повторные.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (переоформлено 16.03.2022) [https://gls.rosminzdrav.ru/Gls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-ee7-46c5-9f7d-09f652745a3a](https://gls.rosminzdrav.ru/Gls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-ee7-46c5-9f7d-09f652745a3a).

3. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964.

4. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)" (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034> (дата обращения 29.08.2023).

5. Клинические рекомендации по ХСН (проект)-2023 [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project\\_HSN\\_2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_HSN_2023.pdf) (дата обращения 29.08.23).

6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) <http://government.ru/docs/44206/> (дата обращения 31.08.2023).

7. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства" (Зарегистрирован 27.10.2022 № 70725) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019> (дата обращения 29.08.2023).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига (дапаглифлозин).  
ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru), [www.az-most.ru](http://www.az-most.ru)  
Номер одобрения: FOR- RU-18059. Дата согласования: 01-09-2023. Дата истечения: 31-08-2025.

Инструкция

по применению препарата





## Комбинированное применение бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов: возможно или противопоказано?

Якушин С. С., Переверзева К. Г.

Одними из наиболее эффективных лекарственных препаратов, применяемых при различных кардиологических заболеваниях и синдромах для улучшения симптоматики и в ряде случаев прогноза, являются бета-адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК). Комбинация БАБ и дигидропиридиновых БМК обладает синергизмом клинического эффекта и хорошей переносимостью. Клинические эффекты сочетания БАБ и недигидропиридиновых БМК (верапамила, дилтиазема) также синергичны, но вместе с тем данная комбинация препаратов увеличивает частоту побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии.

В статье обсуждаются дискуссионные вопросы использования такой комбинации и обосновывается главный вывод о том, что в рутинной клинической практике обсуждаемая комбинация не применима, и эта позиция должна быть четко отражена во всех российских клинических рекомендациях по кардиологии. Тем не менее в статье рассматривается возможное комбинированное применение БАБ с недигидропиридиновыми БМК в единичных случаях при исключении противопоказаний, с учетом практически ежедневного клинико-функционального мониторинга переносимости, учетом индивидуальных особенностей пациента и по решению врачебной комиссии или консилиума.

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов, медикаментозно-обусловленная брадикардия.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Якушин С. С.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Переверзева К. Г. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
prof.yakushin@gmail.com

АВ — атриовентрикулярный, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, БМК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — клинические исследования, КР — клинические рекомендации, ЛЖ — левый желудочек, МЗ — Министерство здравоохранения, МОБ — медикаментозно обусловленная брадикардия, не-ДГП-БМК — недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СС — стабильная стенокардия, ТФН — тест с физической нагрузкой, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронические коронарные синдромы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

**Рукопись получена** 09.08.2023

**Рецензия получена** 04.10.2023

**Принята к публикации** 15.10.2023



**Для цитирования:** Якушин С. С., Переверзева К. Г. Комбинированное применение бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов: возможно или противопоказано? *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5562. doi:10.15829/1560-4071-2024-5562. EDN RUHWTW

## Combined use of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers: possible or contraindicated?

Yakushin S. S., Pereverzeva K. G.

One of the most effective medications used for various cardiac diseases and syndromes to improve symptoms and, in some cases, prognosis, are beta-blockers (BBs) and calcium channel blockers (CCBs). The combination of BBs and dihydropyridine CCBs has a synergistic clinical effect and is well tolerated. The clinical effects of a combination of beta blockers and non-dihydropyridine CCBs (verapamil, diltiazem) are also synergistic. However, this combination increases the incidence of side effects and complications of drug therapy.

The article discusses the controversial issues of such a combination and substantiates the main conclusion that the discussed combination is not applicable in routine practice. This position should be clearly reflected in all Russian cardiology guidelines. However, the article discusses the possible combined use of BBs with non-dihydropyridine CCBs in isolated cases, excluding contraindications, taking into account almost daily monitoring of tolerability, individual characteristics of the patient and by decision of a medical team.

**Keywords:** beta-blockers, calcium channel blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, drug-induced bradycardia.

**Relationships and Activities:** none.

Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Yakushin S. S.\* ORCID: 0000-0002-1394-3791, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994.

\*Corresponding author: prof.yakushin@gmail.com

**Received:** 09.08.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 15.10.2023

**For citation:** Yakushin S. S., Pereverzeva K. G. Combined use of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers: possible or contraindicated? *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5562. doi:10.15829/1560-4071-2024-5562. EDN RUHWTW

## Ключевые моменты

- Сочетание бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов в рутинной клинической практике применяться не должно.
- Их применение возможно у пациентов со стабильной стенокардией или инфарктом миокарда при недостаточной антиишемической эффективности и невозможности реваскуляризации и/или неконтролируемой тахикардии при терапии бета-адреноблокаторами в максимально переносимых дозах.
- Такое сочетание применимо для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий после исключения истинной причины высокочастотной фибрилляции предсердий.

## Key messages

- The combination of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers should not be used in routine practice.
- Their use is possible in patients with stable angina or myocardial infarction with insufficient anti-ischemic effectiveness and the impossibility of revascularization and/or uncontrolled tachycardia when treated with beta-blockers in maximum tolerated doses.
- This combination is applicable to control the ventricular rate in atrial fibrillation after excluding the true cause of high-frequency atrial fibrillation.

Основанием для подготовки данной статьи и возможной дискуссии послужило появление в клинических рекомендациях (КР) Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019г указания на возможность комбинированного применения при хронических коронарных синдромах (ХКС) бета-адреноблокаторов (БАБ) и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов (БМК) (не-ДГП-БМК) [1]. Ранее в КР ЕОК, в частности в предыдущей версии 2013г, подобная рекомендация отсутствовала [2].

Смысловое содержание цитаты европейских экспертов (разделы 3.3.1.2.2 "Бета-адреноблокаторы" и 3.3.1.2.3. "Блокаторы кальциевых каналов" КР) следующее: "следует соблюдать осторожность при сочетании БАБ с верапамилем или дилтиаземом из-за возможности декомпенсации сердечной недостаточности (СН), развития чрезмерной брадикардии и/или атриовентрикулярной (АВ) блокады", что означает возможность и допустимость применения такой комбинации. Тем не менее в разделе 3.3.1.2.3. "Блокаторы кальциевых каналов" этих же КР для верапамила и дилтиазема приводятся отличающиеся рекомендации: для верапамила — применение с БАБ не рекомендовано (из-за риска блокады), для дилтиазема — использование в сочетании с БАБ возможно при лечении стабильной стенокардии (СС) у некоторых пациентов при тщательном контроле из-за склонности к возникновению брадикардии или хронической СН (ХСН). Однако экспертами не приводится информация о том, у каких больных такая рекомендация может быть выполнена [1].

Более того, в алгоритме пошаговой стратегии антиишемической лекарственной терапии у паци-

ентов с ХКС в зависимости от гемодинамических фенотипов при высокой частоте сердечных сокращений (ЧСС) (>80 уд./мин) рекомендуется комбинация БАБ с не-ДГП-БМК без уточнения лекарственного препарата (верапамил и дилтиазем). При этом в ссылке указывается, что в такой комбинации должны первоначально использоваться низкие дозы каждого из препаратов под тщательным контролем переносимости, в частности, ЧСС и артериального давления (АД).

Также европейские эксперты указывают на то, что остается неясным, имеет ли комбинированная терапия, в частности, БАБ и БМК, превосходство над монотерапией любым из классов антиангинальных препаратов в уменьшении клинических событий [1].

Почти сразу после публикации КР по ХКС европейскими экспертами 21.09.2019 мы направили электронное письмо сопредседателям данного документа Juhani Knuuti (Финляндия) и William Wijns (Ирландия) о разъяснении возможности применения у некоторых пациентов с ХКС комбинации БАБ и не-ДГП-БМК с приведением своей позиции о противопоказанности такой комбинации в реальной практике. Приводим дословный ответ сопредседателей КР: "Спасибо за ваше электронное письмо. Вы подняли вопросы, которые, как мы уже заметили, являются такими, которые, по-видимому, вызывают размышления. Сейчас мы создаем новый документ, который должен ответить на эти и другие вопросы, поднятые сообществом ранее". В связи с сохраняющейся актуальностью данного вопроса и нашим экспертным участием в переработке КР Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), в июне 2023г мы вновь обратились с тем же вопросом к европейским экспертам. К сожалению, на этот раз наше обращение не имело ответа.

Для получения определенного ответа, поставленного в названии статьи, прежде всего, необходимо кратко остановиться на механизмах действия и патофизиологических эффектах БАБ и не-ДГП-БКК. Механизмы действия БАБ и не-ДГП-БКК имеют принципиальные различия (блокада бета-адренорецепторов и торможение перехода кальция внутрь миокардиоцитов), но патофизиологические механизмы антиангинальных эффектов этих групп препаратов во многом сопоставимы (урежение ЧСС, снижение АД, уменьшение сократительной способности миокарда и внутрижелудочкового объема и другие), что приводит к синергичному снижению потребности миокарда в кислороде [3]. При этом есть и противоположные патофизиологические аспекты такого взаимодействия. Например, БКК противодействуют коронарной вазоконстрикции, вследствие применения БАБ, что может увеличить перфузию только в неишемизированных областях и может уменьшить кровотоки в зонах ишемии [4, 5]. Увеличение риска ишемии миокарда и ухудшение течения стенокардии при применении такой комбинации также возможно вследствие потенцирования гипотензивного действия [6], увеличения нагрузки на стенку левого желудочка (ЛЖ) или выраженной брадикардии [7, 8].

С учетом того, что верапамил и дилтиазем, так же как и БАБ, оказывают прямое отрицательное инотропное и хронотропное действие и замедляют АВ проводимость [9], сочетание верапамила или дилтиазема с БАБ может вызвать тяжелую брадикардию и АВ блокаду [3]. При совместном применении верапамила или дилтиазема с БАБ возможно развитие гипотонии и прогрессирование СН [3]. При этом комбинация БАБ с верапамилем наиболее часто приводит к неблагоприятным побочным эффектам, в то время как дилтиазем оказывает меньшее прямое депрессивное состояние на сократительную способность [10].

Кроме того, верапамил и БАБ конкурируют за один и тот же путь цитохрома P450 [11], а также уменьшают печеночный кровоток, замедляя клиренс друг друга [12], поэтому даже введение обычных терапевтических доз обоих препаратов приводит к высокой концентрации БАБ и верапамила в плазме и синергическому угнетению функции миокарда. Следует отметить, что практически все цитируемые статьи, оценивающие эффективность и побочные эффекты комбинированного применения БАБ и не-ДГП-БКК, имеют почти 40-летнюю давность.

На основании каких же научных доказательств европейскими экспертами было принято решение о допустимости использования в клинической практике у больных с ХКС комбинации БАБ и не-ДГП-БКК? Европейские авторы КР по ХКС ссылаются на результаты двух достаточно крупных метаанализов [13, 14].

В первый метаанализ были включены статьи, опубликованные на английском языке в 1980-1999гг в MEDLINE и Кокрановской библиотеке, а также обзорные статьи по медикаментозному лечению СС на основании рандомизированных клинических исследований (КИ) или контролируемых КИ [13], в которых сравнивалась комбинация двух из трех разных классов препаратов: БАБ, БКК или нитратов длительного действия и монотерапия одним из них. Критериями оценки результатов являлись параметры теста с физической нагрузкой (ТФН): общая продолжительность теста, время до появления боли и время до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм. Из общего количества обнаруженных 83 статей включены в метаанализ 22 статьи, сравнивающие БАБ с БКК. Применительно к теме нашей публикации из 22 статей метаанализа только 4 были посвящены сравнению эффективности БАБ с не-ДГП-БКК, причем во всех из них с пропранололом сравнивался только дилтиазем [15-18].

Данный метаанализ имел ряд ограничений (неоднородность протоколов ТФН, размеры выборки и др.). Он подтвердил предположения о том, что комбинация БКК и БАБ по сравнению с монотерапией позволяет улучшить переносимость физической нагрузки. Однако эта разница минимальна (на 4-12%) и ограничивается первыми 6 часами после приема препаратов. При этом в данном метаанализе совершенно не приводится информация об осложнениях и безопасности проводимой комбинированной терапии.

Второй метаанализ основывался на поиске в базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановском центральном регистре КИ по сентябрь 2013г для выявления рандомизированных КИ антиангинальных препаратов, используемых в лечении хронической ИБС в качестве дополнительной терапии к БАБ или БКК [14]. В качестве критериев эффективности применяемых препаратов использовались ТФН, частота приступов стенокардии и количество используемых дополнительных доз нитратов короткого действия. В метаанализ вошли результаты 28 исследований БКК, добавленных к БАБ (n=2468) и 12 исследований БАБ, добавленных к БКК (n=1489). Полученные авторами результаты в целом согласуются с выводами предыдущего метаанализа и свидетельствуют, что эффект клинических изменений, связанных с частотой и тяжестью приступов, более очевиден при сравнении ТФН. Если улучшение ТФН варьировало от 1 до 4%, то снижение частоты стенокардии и использования нитратов достигало 20-30%. На основании данного метаанализа также не представляется возможным в полной мере определить эффективность комбинированной терапии БАБ и не-ДГП-БКК, т.к. из 30 включенных исследований только 5 были посвящены интересующей нас теме (при этом 4 — вхо-

дящих в предыдущий метаанализ и одно новое исследование, посвященное сравнению пропранолола с дилтиаземом и верапамилом). Так же как и в предыдущем метаанализе, оценки побочных эффектов данной терапии не проводилось.

В целом комментируя научные публикации, входившие в метаанализы и посвященные комбинированной терапии БАБ и не-ДГП-БКК, нельзя не отметить очень небольшое количество больных, включенных в исследования (от 12 [15] до 24 [16]), различный дизайн и сроки наблюдения: от 1 до 14 нед. лечения [16], чаще — 4 нед. [17, 19], различные способы оценки эффективности (отсутствие одинаковых критериев ТФН [15], разные критерии эффективности [17, 19]) и очень частое возникновение побочных эффектов комбинаций: для пропранолола с дилтиаземом 42% [15], 37% [19], 29% и 33% — в зависимости от дозы препарата [18]; для пропранолола с верапамилом из 19 больных авторы [19] отметили 20 побочных эффектов. Из наиболее неблагоприятных кардиальных осложнений по прогнозу назывались брадикардии, АВ блокады, СН.

Еще в 1989г вышла обзорная статья по комбинированному применению БАБ и БКК, в заключении которой не подтверждается концепция дополнительных или синергетических клинических преимуществ верапамила и дилтиазема у большинства пациентов со стабильной ИБС [3]. Более того, преимущества такой комбинированной терапии для снижения частоты приступов стенокардии и повышения толерантности к физической нагрузке у пациентов с нормальной или умеренно нарушенной функцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) >40%) при сохранении симптомов, несмотря на оптимальное лечение только одним препаратом, непредсказуемы, т.к. аналогичные и часто превосходящие результаты могут быть получены у многих пациентов при монотерапии одним препаратом с увеличением дозы до максимально переносимой, а не при добавлении второго препарата. При этом комбинированное лечение будет сопровождаться большим количеством побочных эффектов, чем применение одного антиангинального препарата.

Тем более, у пациентов с умеренной или тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%) и с заболеваниями проводящей системы данную комбинацию применять не следует [3]. Большинство БКК (верапамил, дилтиазем и короткодействующие дигидропиридиновые БКК) из-за отрицательного инотропного действия способствуют развитию декомпенсации ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [20, 21]. Для облегчения симптомов и улучшения прогноза таким пациентам разумно провести реваскуляризацию коронарных артерий.

Таким образом, в КР ЕОК 2019г и доказательной базе по комбинированному применению БАБ и не-ДГП-БКК присутствуют неопределенность

и противоречивость, что одним авторам позволяет рекомендовать применение данной комбинации в отдельных группах пациентов, например, при недостаточном антиангинальном эффекте, высокой ЧСС (>80 уд./мин), неконтролируемом АД, а другим — нет.

В ряде зарубежных и основных российских публикациях и монографиях по проблеме возможности комбинированной терапии БАБ и не-ДГП-БКК при стабильной ИБС также приводятся разноречивые взгляды: так, некоторые авторы (Гасилин С. В. [22], Шевченко О. П., Мишнев О. Д. [23], Огороков В. Г., Якушин С. С. [24], Гленн Н. Левайн [25], Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. [26]) считают противопоказанным или не рекомендуемым такую комбинацию, другие ученые (Чазов Е. И. и др. [27], Оганов Р. Г., Фомина И. Г. [28], Гилман А. Г. [29], Мазур Н. А. [30], Шляхто Е. В. и др. [31]) допускают возможность ее применения в отдельных группах больных с высокой ЧСС при отсутствии сердечной дисфункции, в половинной от средне-терапевтической дозы с рекомендациями "возможно", "очень осторожно", "нежелательно".

В проекте российских КР по стабильной ИБС, размещенных в 2019г на сайте Российского кардиологического общества, было обозначено следующее: "не рекомендуется комбинированное назначение БАБ с не-ДГП-АК (верапамилом, дилтиаземом) у больных стабильной ИБС из-за риска суммирования побочных эффектов", тем не менее КР также указывали на возможность применения такой комбинации (продолжение ранее цитируемой фразы) — "за исключением случаев, когда, несмотря на монотерапию БАБ или не-ДГП-БКК в максимально переносимых дозах, сохраняется ЧСС >80 уд./мин" (ЕОК ППС (УУР С, УДД 3)). В утвержденном варианте КР по стабильной ИБС 2020г полностью исключается возможность такой комбинации: "не рекомендуется комбинированное назначение БАБ с не-ДГП-БКК (верапамилом, дилтиаземом) у всех больных стабильной ИБС из-за риска суммирования побочных эффектов" с таким же низким уровнем эффективности и доказательности (ЕОК ППС (УУР С, УДД 5)) [32].

В КР МЗ РФ по стабильной ИБС [32] о невозможности применения комбинации БАБ и не-ДГП-БКК указывается ссылка на КР ЕОК 2013г [2].

Комментируя такие изменения по полному отказу от комбинации БАБ и не-ДГП-БКК, можно констатировать уход от рекомендаций европейских экспертов и сохранение российского подхода к невозможности применения подобной комбинации. Однако, если в проекте КР по стабильной ИБС 2019г вторым шагом при неэффективности применения БАБ или не-ДГП-БКК было добавление ивабрадина к БАБ, то в окончательном варианте вторым шагом становится комбинация БАБ и БКК без уточнения группы

последних, что допускает возможность комбинации БАБ вместе с не-ДГП-БКК.

Таким образом, в российских рекомендациях по стабильной ИБС 2020г [33] мы также сталкиваемся с несогласованностью неприменения или применения комбинации БАБ и не-ДГП-БКК.

В 2022г начата экспертная работа по переработке КР по стабильной ИБС. В первом проектом документе в разделе 3.1.2.1. (лечение, направленное на устранение симптомов) экспертами в комментариях указывается, что "комбинация БАБ с не-ДГП-БКК (верапамил, дилтиазем) из-за риска суммирования побочных эффектов, особенно влияния на проводимость сердца, нежелательна" без указания класса доказательств и уровня эффективности данной рекомендации со ссылкой на КР ЕОК 2013г десятилетней давности [2]; и далее "может назначаться в редких случаях с малых доз с возможностью контроля электрокардиограммы (ЭКГ) и гемодинамики" со ссылкой на КР ЕОК 2019г [1].

Более того, в разделе проекта этих рекомендаций таблица по терапии стабильной ИБС<sup>1</sup> в зависимости от клинической ситуации выглядит идентично таблице в утвержденных КР по стабильной ИБС в 2020г [33]. Новым в таблице является появление ссылок, и, в частности, при 2-м шаге неэффективной антиангинальной терапии БАБ при ЧСС >80 уд./мин указывается, "что сочетание БАБ с не-ДГП-БКК из-за риска суммирования побочных эффектов — нежелательно, но при необходимости препараты должны быть назначены с малых доз каждого препарата в особых условиях под тщательным мониторингом переносимости, особенно ЭКГ, ЧСС и АД".

Комментируя последнюю ссылку, нельзя не обратить внимание на очень убедительную рекомендацию "должны быть назначены" без указания класса эффективности и уровня доказательств, тем более не приводятся клинические ситуации, при которых данная комбинация может быть использована.

И все же, по нашему мнению, несмотря на то, что данная рекомендация в редких случаях представляется возможной, в рутинной практике сочетание БАБ с не-ДГП-БКК назначаться не должно. Оно допустимо в единичных случаях при недостаточной антиишемической эффективности и/или неконтролируемой тахикардии при монотерапии БАБ в максимально переносимых дозах, т.е. чаще всего при наличии состояний, ограничивающих дальнейшую титрацию БАБ (хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения сна и др.), невозможности применить комбинацию БАБ и ингибитора I<sub>7</sub>-каналов синусового узла ивабрадина и/или провести реваскуляризацию коронарных артерий (отсутствие технической возможности, нежелание пациента, высокий риск раз-

вития контрастинуцированной нефропатии, отсутствие атеросклеротически измененных коронарных артерий и др.), а также при отсутствии противопоказаний к приему не-ДГП-БКК. Безусловно, такая терапия требует тщательного (почти ежедневного) контроля ЧСС, уровня АД, показателей ЭКГ (возможно в условиях стационара), а также учета некоторых иных особенностей пациента — пожилого и старческого возраста, массы тела, снижения когнитивных функций и наличия деменции, патологии печени с нарушением ее функции, наличия и стадии хронической болезни почек, СН (в т.ч. с сохраненной и промежуточной ФВ), уровня электролитов, иных принимаемых лекарственных препаратов, а возможно и генетических особенностей пациента (в частности, наличия следующих аллелей гена *CYP2D6*: *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*5*, *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*7*, *CYP2D6\*8*, *CYP2D6\*9*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* [34]).

Представляется также необходимым обсудить возможность использования комбинация БАБ с не-ДГП-БКК и в других КР по кардиологии.

В КР по острому коронарному синдрому (ОКС) без подъема сегмента ST ЭКГ [32] и острому инфаркту миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST ЭКГ [35] приводится утверждение о том, что "совместный прием верапамила или дилтиазема с БАБ в целом [32] и крайне нежелателен [35]". При этом прямых указаний на возможность применения такой комбинации в КР при ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ [35] нет, в них лишь указано, что "дилтиазем, верапамил и дигидропиридиновые производные (амлодипин) можно назначать пациентам с постинфарктной стенокардией при недостаточной эффективности БАБ и нитратов или при невозможности контролировать артериальную гипертензию (АГ) другими средствами. Дилтиазем и верапамил иногда используют для контроля сердечного ритма, реже — для купирования суправентрикулярных аритмий в случае неэффективности/противопоказаний к БАБ" [35]. Данная формулировка не позволяет сделать вывод о том, комбинировать ли не-ДГП-БКК с БАБ или заменить БАБ на не-ДГП-БКК.

Нет четкой рекомендации и в КР по ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ [32]. В них указано, что "у пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда при недостаточной эффективности БАБ можно рассмотреть добавление длительно действующих дигидропиридиновых производных; совместный прием верапамила и дилтиазема с БАБ в целом нежелателен из-за суммирования рисков побочных эффектов". Наш взгляд, совместное применение БАБ и не-ДГП-БКК у пациентов с ОИМ или ОКС возможно только в единичных случаях при соблюдении всех ограничений, указанных нами выше при обсуждении ведения пациентов со СС, и обусловлено тем, что ингибитор

<sup>1</sup> [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt\\_S\\_IBS\\_2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_S_IBS_2023.pdf).

I<sub>f</sub>-каналов синусового узла — ивабрадин противопоказан при ОИМ.

В российских КР по фибрилляции предсердий (ФП) 2020г в разделе 3.1.2.1.2. "Выбор препарата для контроля ЧСС" указывается, что применение комбинаций различных препаратов, влияющих на частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) при ФП, рекомендовано в случаях, когда при использовании одного лекарственного препарата не удается достичь целевых значений ЧСС (ЕОК IV (УУР А, УДД 2)), в комментариях уточняется, что "сочетание селективных БКК (верапамил/дилтиазем) и БАБ нежелательно, поскольку может привести к опасному взаимному потенцированию их отрицательного хронотропного и инотропного эффектов" [36]. При этом в таблицах П6 и П7 этих же КР в алгоритмах длительного контроля ЧЖС при бессимптомной и симптомной ФП обсуждаемая комбинация БАБ с не-ДГП-БКК отсутствует. В новом проекте КР МЗ РФ по ФП 2023г приводятся идентичные данные и в том же разделе 3.1.2.1.2 и таблицах алгоритма контроля ЧЖС<sup>2</sup>.

В европейских КР по ФП в разделе 10.2.1.3. "Острый контроль частоты" указано, что в некоторых случаях может потребоваться комбинированная терапия; при этом комбинация БАБ и не-ДГП-БКК отсутствует. В то же время в алгоритме выбора препарата для контроля ЧЖС при субоптимальном контроле (ЧЖС покоя >110 в мин), ухудшении симптомов или качества жизни рекомендуется рассмотреть возможность назначения терапии второй линии, в частности БАБ и/или не-ДГП-БКК, что означает возможность применения подобной комбинации препаратов. В ссылке указывается на "аккуратное назначение БАБ, не-ДГП-БКК, холтеровское мониторирование на предмет брадикардии" [37]. Таким образом, и в российских, и европейских КР по ФП оставляется возможность комбинированного применения БАБ и не-ДГП-БКК.

Изменения в европейских КР по ФП инициировали интерес к оценке возможности практического применения комбинации БАБ и не-ДГП-БКК в реальной клинической практике. Так, в работе Diemberger I, et al. у пациентов с ФП и ХСН, получающих один из следующих вариантов лечения: БАБ в сочетании с дилтиаземом, БАБ в сочетании с дилтиаземом и дигоксином, дилтиазем или дилтиазем в сочетании с дигоксином в течение годичного наблюдения произошло 7 (8,2%) смертельных исходов, а в группе пациентов, получающих БАБ с дигоксином — 47 (18,4%),  $p=0,039$ . На основании этих данных авторы сделали вывод о преимуществе дилтиазема для контроля ЧЖС у пациентов с ФП либо отдельно, либо в комбинации с БАБ, в т.ч. у отдельных пациентов с ХСН [38]. Вместе с тем полученные

авторами данные о влиянии на общую смертность различных комбинаций пульсурежающих препаратов с обязательным включением в них дилтиазема не сопровождались данными о частоте и тяжести нежелательных явлений, развившихся в ходе лечения. Кроме того, приводя информацию о функциональных классах ХСН, авторы не указывают частоту ХСН 3-4-го функциональных классов, а ограничиваются указанием того, что ХСН 2 и более функциональных классов встречалась в 95,3% случаев, а среднее значение ФВ ЛЖ составляло  $49,1 \pm 16,0\%$ . При этом авторы акцентируют внимание на необходимости дальнейших исследований в этой области [38].

На наш взгляд, подобная комбинация не только не может быть применима у подавляющего большинства пациентов, а может быть опасна — и не только осложнениями терапии, а и маскированием истинной причины высокочастотной ФП. Поэтому ее назначение представляется нам возможным только после тщательного обследования пациента с целью выявления причин высокой ЧЖС, а также при невозможности достичь целевой ЧЖС у пациентов с ФП путем комбинации БАБ и дигоксина, БАБ и амиодарона или при наличии противопоказаний к этим комбинациям. При отсутствии возможности обеспечить безопасность такой терапии целесообразно склониться к абляции АВ соединения и имплантации электрокардиостимулятора.

Что касается купирования других наджелудочковых тахикардий (НЖТ), то в соответствующих КР по НЖТ указано, что "для купирования НЖТ часто используют вагусные пробы и трифосаденин, но их эффективность при АВ узловой реципрокной тахикардии меньше, чем при АВ реципрокной тахикардии. Пероральное использование дилтиазема 120 мг в сочетании с БАБ (пропранолол 80 мг) купирует тахикардию в 94% случаев, но может быть причиной гипотензии, преходящей АВ блокады или (редко) синкопе" [39]. Вместе с тем доказательная база такой рекомендации очень слабая — в КР дана ссылка только на одно исследование, включившее 33 пациента [40]. В обсуждении этого исследования авторы приводят ранее проведенное (опубликовано в 1985г) исследование, включившее всего 15 больных, имевших большое число побочных эффектов такой терапии [41]. В связи с этим, на наш взгляд, предпочтительным вариантом восстановления синусового ритма у таких пациентов является синхронизированная электроимпульсная терапия, возможность и целесообразность которой прописана в КР по НЖТ [39].

Наконец, в недавно опубликованных европейских КР по АГ в разделе лечение АГ при ИБС однозначно не рекомендовано комбинированное применение БАБ и не-ДГП-БКК (ПЦ) [42]. В предыдущих европейских КР по АГ 2018г [43], так же как и в россий-

<sup>2</sup> [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt\\_FP\\_2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_FP_2023.pdf).

ских КР 2020г по применению у больных АГ и ИБС, обсуждаемая комбинация отсутствовала [44].

Наконец, при обсуждении данного вопроса следует обратиться к официальным инструкциям к не-ДГП-БКК и БАБ, зарегистрированным МЗ РФ ([grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)). Так, для дилтиазема<sup>3</sup> прописано то, что его "с осторожностью назначают пациентам, уже принимающим другие лекарственные средства, в частности, БАБ для приема внутрь. У данной группы пациентов процесс лечения следует проводить под тщательным наблюдением кардиолога". Для верапамила<sup>4</sup> также рекомендовано соблюдать осторожность при назначении с БАБ.

Из раздела фармакокинетики обращает на себя внимание то, что у пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения как дилтиазема, так и верапамила, что в отдельных случаях требует коррекции дозы, а также, что 70% принятой дозы верапамила выводится с мочой, для дилтиазема этот процент меньше — 35%.

Что касается БАБ (биспролола, метопролола сукцината и метопролола тартрата, карведилола), то возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику данных препаратов, так же как и не оказывает на фармакокинетику небиволола. Вместе с тем в инструкции к данному лекарственному препарату дано указание на осторожное его применение у пациентов в возрасте >65<sup>5</sup> лет (75<sup>6</sup> лет) (с дозировки 2,5 мг однократно и достижением дозы в 5 мг в сут.). При этом необходимо помнить, что если возраст не имеет самостоятельного влияния на фармакокинетику препарата, то на нее могут влиять коморбидные состояния и заболевания, в частности, хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта, частота которых с возрастом растет. Также необходимо отметить, что для БАБ есть отдельные рекомендации для дозирования препаратов с коррекцией по скорости клубочковой фильтрации [45].

В связи с изложенным выше, интересны данные, полученные в Госпитальном Регистре передозировок кардиологических лекарственных препаратов "ГРОЗА" [46, 47]: при анализе 34130 госпитализаций в Рязанский областной клинический кардиологический диспансер в 2014-2018гг выявлено 325 случаев медикаментозно обусловленной брадикардии (МОБ). Из клинико-демографических особенностей анализируемых случаев МОБ обращало на себя внимание:

— преобладание пациентов пожилого и старческого возраста (86,8%) и женского пола (73,9%);

— тяжесть клинических проявлений: в 51,4% случаев зарегистрирована брадикардия <40 в мин, в 36,0% — синкопальные состояния, в 13,6% — АВ-блокады 3 степени, в 5,9% — сердечные паузы >3 сек; 42,2% — госпитализированы в реанимационное отделение, в 7,7% случаев требовалась временная электрокардиостимуляция;

— средняя летальность составила 7,5%;

— высокая доля пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации: <60 мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> — 77,7%, <30 мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> — 31,7%.

Последний факт объяснял значительное преобладание (89,4%) случаев относительной передозировки пульсурежающих лекарственных препаратов. За 4 года ведения регистра отмечается неблагоприятная динамика роста удельного веса МОБ среди всех причин госпитализации (в 6,3 раза) при одновременном утяжелении ее клинического профиля (увеличилась доля АВ-блокад 3 степени в 3,6 раза).

Причинами, приводящими к МОБ, являлось неправильное назначение врачом или применение пациентами пульсурежающих препаратов, среди которых наиболее часто пациентам назначались БАБ (64,3%) и комбинации с не-ДГП-БКК (7,9%). Наконец, необходимо отметить, что, несмотря на то, что проведенный регистр является госпитальным, все МОБ возникали на амбулаторно-поликлиническом этапе ведения больных.

В аналогичной работе Edoute Y, et al. частота возникновения побочных эффектов при комбинации БАБ и не-ДГП-БКК составила 1%, при этом из 26 пациентов с побочными эффектами у 22 развилась брадиаритмия, купировавшаяся в течение 24 ч после отмены препаратов, из них одному пациенту потребовалась временная электрокардиостимуляция [48]. В данном исследовании два пациента скончались от причин, не связанных с побочными эффектами комбинации БАБ и не-ДГП-БКК, а у двух пациентов подобная комбинация оказала влияние на смертельный исход [48]. В работе Alowais SA, et al. частота побочных эффектов составляла 3,7% при достижении целевой ЧЖС при ФП в 46% случаев [49].

### Заключение

Подводя итоги обсуждаемой проблемы — возможного комбинированного применения БАБ и не-ДГП-БКК при различных кардиологических нозологиях и состояниях, следует отметить, что в большинстве КР (европейских и российских), кроме КР по АГ, и в опубликованных научных статьях и руководствах отмечается противоречивость взглядов — от "противопоказано, нежелательно" до "возможно", "очень осторожно", "в отдельных случаях".

По нашему мнению, комбинация БАБ с не-ДГП-БКК в лечении больных при обсуждаемых кардио-

<sup>3</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2023/05/03/1493066/1c9dd1a9-c555-47bc-ac3e-7106ef106e4b.pdf>.

<sup>4</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a64d4c69-f9c9-4ff9-a513-7709fd96e47a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a64d4c69-f9c9-4ff9-a513-7709fd96e47a).

<sup>5</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3afaaf13-e87c-4661-b4bd-8209274ca01b](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3afaaf13-e87c-4661-b4bd-8209274ca01b).

<sup>6</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=394aee6a-81a3-40ca-8c8c-fe6350722ab5](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=394aee6a-81a3-40ca-8c8c-fe6350722ab5).

логических состояниях в рутинной практике применяться не должна, и эта позиция должна быть четко отражена во всех российских КР по кардиологии.

Тем не менее в исключительных случаях она может быть назначена решением врачебной комиссии или консилиума. Необходимо помнить, что в официальных инструкциях к не-ДГП-БКК и БАБ, зарегистрированным МЗ РФ (grls.rosminzdrav.ru), назначение этой комбинации препаратов допускается с осторожностью при условии тщательного контроля со сторо-

ны кардиолога (в т.ч. ЧСС, АД, ЭКГ). При этом должны быть исключены противопоказания к назначению БАБ и не-ДГП-БКК, а также учтены индивидуальные особенности пациента. В случаях комбинирования БАБ и не-ДГП-БКК более предпочтительным является применение дилтиазема, чем верапамила.

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

## Литература/References

- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3757. (In Russ.) Кнуути J, Wijns W, Saraste A, и др. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(7):7-79. (In Russ.) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(7):7-79. doi:10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
- Packer M. Drug therapy. Combined beta-adrenergic and calcium-entry blockade in angina pectoris. *N Engl J Med*. 1989;320(11):709-18. doi:10.1056/NEJM198903163201107.
- Tilmant PY, LaBlanche JM, Thieuleux FA, et al. Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. *Am J Cardiol*. 1983;52:230-3. doi:10.1016/0002-9149(83)90113-3.
- Kern MJ, Petru MA, Ferry DR, et al. Regional coronary vasoconstriction after combined beta-adrenergic and calcium channel blockade in patients with coronary artery disease. *Am Coll Cardiol*. 1985;5:1438-50. doi:10.1016/s0735-1097(85)80361-2.
- Boden WE, Korz KS, Bough EW. Nifedipine-induced hypotension and myocardial ischemia in refractory angina pectoris. *JAMA*. 1985;253:1131-5.
- Johnston DL, Gebhardt VA, Donald A, et al. Comparative effects of propranolol and verapamil alone and in combination on left ventricular function and volumes in patients with chronic exertional angina: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with radionuclide ventriculography. *Circulation*. 1983;68:1280-9. doi:10.1161/01.cir.68.6.1280.
- Findlay IN, MacLeod K, Gillen G, et al. A double blind placebo controlled comparison of verapamil, atenolol, and their combination in patients with chronic stable angina pectoris. *Br Heart J*. 1987;57:336-43. doi:10.1136/hrt.57.4.336.
- Naylor WG, Chipperfield D, Lowe TE. The negative inotropic effects of adrenergic beta-receptor blocking drugs on human heart muscle. *Cardiovasc Res*. 1969;3:30-6. doi:10.1093/cvr/3.1.30.
- Nakaya H, Schwartz A, Millard RW. Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel-blocking agents in conscious dogs: diltiazem, verapamil, and nifedipine compared. *Circ Res*. 1983;52:302-11. doi:10.1161/01.res.52.3.302.
- Keech AC, Harper RW, Harrison PM, et al. Pharmacokinetic interaction between oral metoprolol and verapamil in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1986;58:551-2. doi:10.1016/0002-9149(86)90032-9.
- Hamann SR, Kaltenborn KE, Vore M, et al. Cardiovascular and pharmacokinetic consequences of combined administration of verapamil and propranolol in dogs. *Am J Cardiol*. 1985;56:147-56. doi:10.1016/0002-9149(85)90584-3.
- Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coronary Artery Disease*. 2002;13:427-36. doi:10.1097/00019501-200212000-00008.
- Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):837-48. doi:10.1177/2047487314533217.
- Hung J, Lamb IH, Connolly SJ, et al. The effect of diltiazem and propranolol, alone and in combination, on exercise performance and left ventricular function in patients with stable effort angina: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study. *Circulation*. 1983;68(3):560-7. doi:10.1161/01.cir.68.3.560.
- Strauss WE, Parisi AF. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris. *Circulation*. 1985;71(5):951-7. doi:10.1161/01.cir.71.5.951.
- Kenny J, Kiff P, Holmes J, et al. Beneficial effects of diltiazem and propranolol, alone and in combination, in patients with stable angina pectoris. *Br Heart J*. 1985;53(1):43-6. doi:10.1136/hrt.53.1.43.
- Humen DP, O'Brien P, Purves P, et al. Effort angina with adequate beta-receptor blockade: comparison with diltiazem alone and in combination. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:329-35. doi:10.1016/s0735-1097(86)80500-9.
- Johnston DL, Lesoway R, Humen DP, et al. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, crossover study. *Am J Cardiol*. 1985;55(6):680-7. doi:10.1016/0002-9149(85)90136-5.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83(1):52-60. doi:10.1161/01.cir.83.1.52.
- Gasilin VS. Angina pectoris. Moscow: Medicine, 1981. 200 p. (In Russ.) Гасилин В.С. Стенокардия. Москва: Медицина, 1981. 200 с. ISBN: 5-1442491-A.
- Shevchenko OP. Ischemic heart disease Moscow: Reafarm, 2005. 416 p. (In Russ.) Шевченко О.П. Ишемическая болезнь сердца. Москва: Реафарм, 2005. 416 с. ISBN: 5-98299-001-9.
- Okorokov VG, Yakushin SS. Pharmacotherapy of stable angina pectoris: [guide] Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (Moscow : Nauka Printing House of the Russian Academy of Sciences). 156 p. (In Russ.) Окороков В.Г., Якушин С.С. Фармакотерапия стабильной стенокардии: [руководство] Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010 (М.: Типография "Наука" РАН). 156 с. ISBN: 978-5-9704-1344-9.
- Glenn N. Levine; translated from English D.A. Strutynsky; edited by S.N. Tereshchenko. *Secrets of cardiology*. Moscow: MEDpress-inform, 2012. 542 p. (In Russ.) Гленн Н. Левайн; пер. с англ. Д.А. Струтынский; под ред. С.Н. Терещенко. Секреты кардиологии Москва. МЕДпресс-информ, 2012. 542 с. ISBN: 978-5-98322-830-6.
- Karpov YuA, Sorokin EV. Stable coronary heart disease: Strategy and tactics of treatment. Moscow: Publishing House "Medical Information Agency" LLC, 2012. 272 p. (In Russ.) Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Стратегия и тактика лечения. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2012. 272 с. ISBN: 978-5-9986-0080-7.
- Chazov EI, Belenkov YuN, Borisova EO, et al. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases: A guide for practitioners. M.: Litterra, 2005. 972 p. (In Russ.) Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2005. 972 с. ISBN: 5-98216-006-7.
- Oganov RG. *Cardiology: a guide for doctors*. Moscow: Medicine, 2004 (JSC Mozhaik polygr. comb.). 847 p. (In Russ.) Оганов Р.Г. Кардиология: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2004 (ОАО Можайский полигр. комб.). 847 с. ISBN: 5225040985.
- Gilman AG. *Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman*. Moscow: Praktika, 2006 (Moscow: Tip. News). 1648 p. (In Russ.) Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика, 2006 (М.: Тип. Новости). 1648 с. ISBN: 5-89816-060-4.
- Mazur NA. *Practical cardiology*. Moscow: Medpraktika-M, 2012. 678 p. (In Russ.) Мазур Н.А. Практическая кардиология. Москва: Медпрактика-М, 2012. 678 с. ISBN: 978-5-98803-260-1.
- Shlyakhto EV. *Cardiology: National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media. 2021. 800 p. (In Russ.) Шлякхо Е.В. Кардиология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 800 с. ISBN: 978-5-9704-6092-4.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Russian Society of Cardiology (RSC). Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические

- рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
34. De VA, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, et al. Drug-induced diseases. Volume I. Moscow: Prometheus, 2022. 540 p. (In Russ.) Де В. А., Загородникова К. А., Иващенко Д. В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I. Москва: Прометей, 2022. 540 с. ISBN: 978-5-00172-269-4.
  35. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
  36. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
  37. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4701. (In Russ.) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
  38. Diemberger I, Spadotto A, Massaro G, et al. Use of Diltiazem in Chronic Rate Control for Atrial Fibrillation: A Prospective Case-Control Study. Biology. 2023;12(1):22. doi:10.3390/biology12010022.
  39. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Попов С. В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
  40. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. Journal of the American College of Cardiology. 37(2):548-53. doi:10.1016/s0735-1097(00)01128-1.
  41. Yeh SJ, Lin FC, Chou YY, et al. Termination of paroxysmal supraventricular tachycardia with a single oral dose of diltiazem and propranolol. Circulation. 1985;71(1):104-9. doi:10.1161/01.cir.71.1.104.
  42. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
  43. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
  44. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
  45. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
  46. Nikulina NN, Seleznev SV, Chernysheva MB, Yakushin SS. Drug-induced bradycardia as a medical and social problem: data from the Cardiac Drug Overdoses Hospital Registry (STORM). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3918. (In Russ.) Никулина Н. Н., Селезнев С. В., Чернышева М. Б., Якушин С. С. Медикаментозно обусловленная брадикардия как медико-социальная проблема: результаты Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА). Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3918. doi:10.15829/1560-4071-2020-3918.
  47. Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV, et al. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (STORM): focus on drug-induced bradycardia. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(2):153-63. (In Russ.) Якушин С. С., Никулина Н. Н., Филиппов Е. В. и др. Результаты пилотной части госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2020;28(2):153-63. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282153-163.
  48. Edoute Y, Nagachandran P, Svirski B, et al. Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined beta-adrenergic and calcium entry-blocking agents. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35(4):556-9. doi:10.1097/00005344-200004000-00007.
  49. Alowais SA, Hayes BD, Wilcox SR, et al. Heart rate outcomes with concomitant parenteral calcium channel blockers and beta blockers in rapid atrial fibrillation or flutter. Am J Emerg Med. 2021;44:407-10. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.093.

# 57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ<sup>1</sup>

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ<sup>2</sup>



## НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ<sup>3</sup>



### ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ<sup>3,4</sup>:

\* при хорошей переносимости



АД <130/80 мм рт. ст. — у пациентов 18–65 лет без ХБП\*;



АД ~130–139/70–79 мм рт. ст. >65 лет или с ХБП в любом возрасте;



Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить **достижение целевого АД в течение 3 месяцев.**

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!!recommend/687>.

1. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulcc9k413234358> (дата обращения 05.12.2023). 2. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2019/11/>. 3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62_2). Дата доступа 05.12.2023. 4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»  
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников



## Антифибротические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью

Игнатова Ю. С.<sup>1</sup>, Шустер С. Ю.<sup>1</sup>, Печерина Т. Б.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

Сердечная недостаточность (СН) — актуальная проблема общественного здравоохранения во всем мире. Основопологающая роль в прогрессировании СН отводится фиброзу, вызывающему структурные изменения миокарда и сосудистой стенки. В связи с этим представляется актуальным поиск патогенетически обоснованной терапии для лечения СН, направленной на замедление прогрессирования фиброза миокарда. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что сахароснижающие препараты, а именно ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) положительно влияют на течение СН, снижая сердечно-сосудистую смертность и число госпитализаций пациентов по поводу декомпенсации СН. При изучении ингибиторов SGLT2 в крупномасштабных исследованиях были выявлены антифибротические свойства этой группы препаратов. В обзорной статье представлены результаты экспериментальных исследований применения ингибиторов SGLT2 на животных. Описан ряд механизмов реализации антифибротических свойств ингибиторов SGLT2, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Представляется актуальным дальнейшее изучение ингибиторов SGLT2 в клинических исследованиях с целью выявления и коррекции патогенетических механизмов фибрирования миокарда.

**Ключевые слова:** ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сердечная недостаточность, фиброз миокарда, прогноз.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Игнатова Ю. С.\* — к.м.н., н.с. лаборатории фиброгенеза, ORCID: 0000-0001-5194-0981, Шустер С. Ю. — лаборант-исследователь лаборатории фиброге-

неза, ORCID: 0009-0002-8294-1826, Печерина Т. Б. — д.м.н., зав. лабораторией фиброгенеза, ORCID: 0000-0002-4771-484X, Барбараш О. Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

АМПК — цАМФ-зависимая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (sodium/glucose cotransporter 2), TGF- $\beta$  — трансформирующий фактора роста  $\beta$ .

Рукопись получена 24.08.2023  
Рецензия получена 04.10.2023  
Принята к публикации 06.10.2023



**Для цитирования** Игнатова Ю. С., Шустер С. Ю., Печерина Т. Б., Барбараш О. Л. Антифибротические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5580. doi:10.15829/1560-4071-2024-5580. EDN USRZZV

## Antifibrotic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure

Ignatova Yu. S.<sup>1</sup>, Shuster S. Yu.<sup>1</sup>, Pecherina T. B.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

Heart failure (HF) is an urgent public health problem worldwide. A fundamental role in HF progression is played by fibrosis, which causes structural myocardial and vascular changes. In this regard, it seems relevant to search for pathogenetically justified HF therapy, aimed at slowing the myocardial fibrosis progression. The results of EMPA-REG OUTCOME study showed that glucose-lowering drugs, namely sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, have a positive effect on HF course, reducing cardiovascular mortality and hospitalization rate of patients for decompensated HF. Large-scale studies showed the antifibrotic properties of SGLT2 inhibitors. The review article presents the results of experimental studies on the use of SGLT2 inhibitors in animals. A number of mechanisms for the implementation of the antifibrotic properties of SGLT2 inhibitors affecting the cardiovascular system have been described. It seems relevant to further study SGLT2 inhibitors in clinical trials in order to identify and correct the pathogenetic mechanisms of myocardial fibrosis.

**Keywords:** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, heart failure, myocardial fibrosis, prognosis.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;  
<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Ignatova Yu. S.\* ORCID: 0000-0001-5194-0981, Shuster S. Yu. ORCID: 0009-0002-8294-1826, Pecherina T. B. ORCID: 0000-0002-4771-484X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author: julia-smolina@mail.ru

Received: 24.08.2023 Revision Received: 04.10.2023 Accepted: 06.10.2023

**For citation:** Ignatova Yu. S., Shuster S. Yu., Pecherina T. B., Barbarash O. L. Antifibrotic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5580. doi:10.15829/1560-4071-2024-5580. EDN USRZZV

## Ключевые моменты

- Ранее проведенные исследования доказали, что фиброз миокарда управляем и обратим только при своевременном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и оценку решающими.
- Новые терапевтические стратегии ингибирования фиброза на уровне кардиоренального континуума позволят замедлить прогрессирование сердечной недостаточности различной этиологии и увеличить продолжительность жизни пациентов.

## Key messages

- Previous studies have proven that myocardial fibrosis is manageable and reversible only with timely therapeutic intervention, making its early detection and evaluation crucial.
- Novel therapeutic strategies for inhibiting fibrosis at cardiorenal continuum will slow the progression of heart failure and increase the life expectancy of patients.

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения с растущей распространенностью среди стареющего населения, с многофакторной патофизиологией, включающей воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и фиброз [1]. В настоящий момент развитие и прогрессирование СН рассматривается с позиции фибрирования миокарда [2]. Миокардиальный фиброз является предиктором серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти, однако до сих пор отсутствуют таргетные методы лечения, способные остановить и/или обратить его прогрессирование [3].

На основании современных руководств (рекомендаций Российского и Европейского кардиологических обществ по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021г, а также рекомендаций Минздрава России от 2020г по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью), существует перечень групп лекарственных препаратов, которые подтвердили эффективность по влиянию на выживаемость больных СН и имеют высокий класс рекомендаций (I) и уровень доказательности (A, B): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы неприлизина, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2)). Из последней группы дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы в качестве препаратов базисной терапии для пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (IA).

Активно обсуждается концепция общих путей развития фиброза тканей, что требует дальнейшего изучения и поиска потенциальных терапевтических мишеней с определением методов управления фиброзом как системным процессом. Согласно

"Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" 2021г при нарушениях углеводного обмена рекомендованы следующие ингибиторы SGLT2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин и канаглифлозин. Использование ингибиторов SGLT2, первоначально предназначенных для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, произвело революцию в лечении СН. Помимо их роли в качестве противодиабетических средств, после их использования в клинических испытаниях было отмечено снижение числа госпитализаций по поводу СН, независимо от статуса СД и степени систолической дисфункции [4]. С момента их внедрения в клиническую практику гипотезы о механизмах действия ингибиторов SGLT2 изменились: от простых глюкозурических препаратов с последующим снижением уровня глюкозы, усилением эритропоза и стимуляцией кетогенеза до препаратов с выраженным плейотропным эффектом (восстановление аутофагии, которое, согласно последним гипотезам, может иметь значение для регрессии СН, регуляции воспалительных, окислительных и фиброзных путей вместе с улучшением эндотелиальной функции и уменьшением объема эпикардиальной жировой ткани) [1]. Это обеспечивает их последующий кардиопротекторный эффект, что обосновывает значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий, особенно, в группах повышенного риска [5].

Все больше данных появляется о самостоятельном антифибротическом эффекте ингибиторов SGLT2 у больных с СН разных фенотипов. В связи с этим потенциальный механизм действия ингибиторов SGLT2 как антифибротического препарата с прямым органопротективным эффектом позволяет рассматривать эту группу лекарственных средств в качестве наиболее перспективного терапевтического агента [6].

## Методология поиска литературы

Поиск литературных источников осуществлялся в литературных базах ClinicalTrials, PubMed,

eLIBRARY на русском и английском языках за период 2010–2023гг. Поисковые запросы включали в себя слова: "myocardial fibrosis" ("фиброз миокарда"), "inhibitors SGLT2" ("ингибиторы SGLT2"), "heart failure" ("сердечная недостаточность"). Всего было проанализировано 300 источников литературы. Поиск включал систематические обзоры, опубликованные и неопубликованные рандомизированные контролируемые исследования и репрезентативные контролируемые наблюдательные исследования, в которых сообщалось о скорректированных оценках эффекта. В окончательный анализ публикаций не включались постерные доклады, диссертации и симпозиумы.

## Результаты

### Фиброз миокарда

Метаанализ 1605 клинических исследований (Clinicaltrials.gov), посвященных поиску маркеров, ассоциированных с фиброгенезом на уровне кардиоренального континуума, показал, что только 12,5% посвящены поиску биомаркеров фиброгенеза миокарда [7]. Вместе с тем большинство заболеваний сердца ассоциированы с его патологическим ремоделированием, которое характеризуется чрезмерным отложением белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) сердечными фибробластами, что снижает сократительную способность миокарда и ускоряет прогрессивное течение СН [8].

Фиброгенез — системный патологический процесс, прогрессирование которого приводит к мультиорганному поражению от молекулярных нарушений до органной дисфункции с ухудшением качества и прогноза жизни. Основопологающим в патогенезе органной дисфункции является процесс гибели структурных составляющих органа с последующим замещением фиброзной тканью [9]. В фиброгенезе участвуют как врожденные, так и адаптивные механизмы иммунной системы [10]. Кроме того, фиброз рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного течения болезни [11]. Фиброзирование миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типа над его деградацией, что приводит к накоплению рубцовой ткани [12]. Ранее доказано, что фиброз миокарда увеличивает жесткость миокарда ЛЖ, нарушает систолическую и диастолическую функции миокарда, атриовентрикулярное проведение, способствует развитию нарушений ритма сердца [13].

Фиброгенез можно разделить на 3 фазы: иницирующую, эффективную и амплификационную. В эффективной фазе профибротические факторы роста и цитокины связываются со своими рецепторами, а затем запускают активацию сигнального пути и факторов транскрипции, включая Smad, митоген-активируемые протеинкиназы, протеинкиназу В

и ядерный фактор "Каппа". Эти патологические активации приводят к трансформации фибробластов в миофибробласты с экспрессией высокосократительного белка  $\alpha$ -SMA и образованием матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ для регуляции гомеостаза внеклеточного матрикса. В норме сердечные фибробласты поддерживают гомеостаз ЭЦМ, который обеспечивает структурную основу для кардиомиоцитов, распределяет механические силы по миокарду и проводит электрический потенциал [14]. Однако по сравнению с другими органами сердце обладает малым регенеративным потенциалом, в связи с этим процессы репарации сердечной ткани при ишемическом повреждении заключаются в распаде и поглощении подвергшихся некрозу кардиомиоцитов, после чего следует образование патологической фиброзной ткани сердечными фибробластами для сохранения структуры и предотвращения разрыва миокарда [15]. Миофибробласты играют главную роль в синтезе и секреции внеклеточного матрикса при развитии и прогрессировании фиброза миокарда. В ранее проведенных исследованиях определен ряд профибротических факторов: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ангиотензин II, фактор роста соединительной ткани, эндотелин-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1 $\beta$ , которые стимулируют пролиферацию и синтез белков ЭЦМ посредством аутокринной и паракринной регуляции [16].

### Ингибиторы SGLT2 — препараты антифибротического действия

Впервые в 2015г появились данные о том, что противодиабетическая терапия может снижать сердечно-сосудистую смертность и прогрессирование СН [17]. Разнообразие эффектов ингибиторов SGLT2 активно изучалось в рамках клинических исследований и подтверждено такими протоколами, как EMPAREG-OUTCOME, DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED, свидетельствующими о положительных клинических и прогностических эффектах у пациентов с различными фенотипами СН по всему спектру фракций ФВ ЛЖ независимо от статуса углеводного обмена. Такой универсальный эффект по сдерживанию темпов прогрессирования СН и увеличению продолжительности жизни пациентов, возможно, опосредован антифибротическим действием ингибиторов SGLT2. В последнее время все чаще высказываются предположения о потенциальном антифибротическом действии ингибиторов SGLT2, что важно для лечения пациентов с СН различного генеза [18]. Поскольку воспаление и окислительный стресс стимулируют фиброз миокарда, ингибиторы SGLT2 могут благоприятно влиять на этот процесс, составляющий основу структурного ремоделирования миокарда у пациентов с СН.

В течение последнего десятилетия ученые всего мира активно изучают механизмы кардиопротективных и антифибротических свойств ингибиторов SGLT2 в клинических и экспериментальных исследованиях на животных моделях, причем российские исследования представлены в ограниченном объеме. Tian J, et al. (2021) в своем исследовании оценили влияние дапаглифлозина на фиброз миокарда в эксперименте на мышях с СД 2 типа. Установлено, что дапаглифлозин подавлял процесс фиброобразования миокарда путем ослабления эпителиально-мезенхимального перехода и активации фибробластов через AMPK $\alpha$ -опосредованное ингибирование передачи сигналов TGF- $\beta$ /Smad [19]. Аналогичный механизм антифибротического действия дапаглифлозина был представлен в исследовании Zhang Y, et al. (2021) [20]. Корейское исследование 2022г продемонстрировало, что прием дапаглифлозина уменьшал диастолическую дисфункцию ЛЖ, фиброз миокарда у кроликов с СД 2 типа [21]. В группе, получавшей дапаглифлозин, наблюдалось снижение уровня миокардиальных белков: глюкокортикоид-регулируемой киназы 1, белков эпителиального натриевого канала по сравнению с контрольной группой СД 2 типа ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ , соответственно). Кроме того, в группе лечения дапаглифлозином наблюдалось снижение уровня фибронектина и TGF- $\beta$ 1 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ , соответственно) [21].

В американском исследовании 2017г изучалось влияние дапаглифлозина на сократительную функцию и фиброз миокарда у мышей с СД 2 типа. По результатам исследования было установлено, что прием дапаглифлозина статистически достоверно улучшал ФВ ЛЖ до  $68 \pm 1\%$  у мышей с СД ( $p < 0,001$ ). Путем ингибирования инфламмосомы NLRP3 дапаглифлозин ослаблял воспалительные реакции, а в последующем фиброзирование миокарда [22]. Установлено, что инфламмосомы — внутриклеточные комплексы, состоящие из нескольких белков, отвечают за активацию воспалительного ответа и участвуют в фиброгенезе различных органов, в т.ч. миокарда [23]. Инфламмосома NLRP3 является наиболее изученной. Lee T-M, et al. (2017) изучали влияние дапаглифлозина на фиброз миокарда посредством регуляции фенотипа макрофагов через сигнальный белок STAT3. Результаты этого экспериментального исследования на крысах в постинфарктном периоде показали, что длительный прием дапаглифлозина в течение 4 нед. активировал STAT3 сигнальный путь, что усиливало активацию макрофагов M2 и приводило к уменьшению инфильтрации фибробластов и накоплению коллагена в миокарде [24]. Таким образом, представленные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что антифибротические и кардиопротективные свойства дапаглифлозина

реализуются через ингибирование инфламмосомы NLRP3, сигнального пути TGF- $\beta$ 1/Smad и активацию сигнального пути STAT3.

Антифибротическое действие эмпаглифлозина также реализуется посредством активации разных механизмов. Установлено, что ингибирование инфламмосомы NLRP3 кальций-зависимым образом наблюдалось у грызунов без СД с низкой ФВ ЛЖ при приеме эмпаглифлозина [25]. В исследовании Lee T-M, et al. (2019) в условиях искусственно созданной модели СН на фоне гипертонической болезни (ГБ) эмпаглифлозин достоверно уменьшал миокардиальный фиброз. При 12-нед. лечении эмпаглифлозином гистологически миокардиальный фиброз регрессировал в миокарде ЛЖ (на 25,2% ниже в группе приема эмпаглифлозина в сравнении с контрольной группой без лечения,  $p = 0,0003$ ) и в левом предсердии (на 23,3% в сравнении с контрольной группой без лечения,  $p = 0,0003$ ) [26]. Эмпаглифлозин уменьшал клеточную экспрессию ФНО- $\alpha$  в ЛЖ при ГБ ( $p = 0,0316$ ) по сравнению с крысами без ГБ, однако влияние на предсердный ФНО- $\alpha$  было статистически незначимо ( $p = 0,0681$ ). Кроме того, было установлено, что лечение эмпаглифлозином ослабляет активацию генов *NPPA* и *NPPB*, кодирующих натрийуретические пептиды в ткани желудочков (в  $14,54 \pm 0,85$  раза,  $p < 0,0001$  для *NPPA* и в  $372,4 \pm 190,4$  раза,  $p = 0,0012$  для *NPPB*) и в предсердиях (*NPPA* в  $1,44 \pm 0,55$  раза,  $p = 0,0395$ ). Инактивация гена *NPPB* в предсердиях была статистически незначимой ( $p = 0,2759$ ) [26].

Механизм действия эмпаглифлозина у пациентов без СД и низкой ФВ ЛЖ был проанализирован в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании на базе данных пациентов клинического исследования EMPA-TROPISM [ATRU-4]. Фиброз миокарда оценивался по Т-картированию (измерялся внеклеточный объем миокарда). На фоне приема эмпаглифлозина статистически значимо наблюдалось уменьшение внеклеточного объема (-1,25% (95% доверительный интервал (ДИ): от -1,81 до -0,69) по сравнению с плацебо (0,24% (95% ДИ: от -0,33 до 0,8),  $p < 0,01$ ), объема матрикса (-7,24 мл (95% ДИ: от -11,59 до -2,91) по сравнению с плацебо (+0,70 мл (95% ДИ: от -0,89 до 2,29);  $p < 0,001$ ) и объема кардиомиоцита (-11,08 мл (95% ДИ: от -19,62 до -2,55) vs 0,80 мл (95% ДИ: от -1,96 до 3,55);  $p < 0,05$ ) для плацебо [27]. Представляет интерес исследование Kang S, et al. (2020), в котором изучалось прямое влияние эмпаглифлозина на фибробласты миокарда человека, выделенные из культуры предсердий человека во время открытой кардиохирургической операции. Эмпаглифлозин подавлял индуцированную TGF- $\beta$  активность фибробластов и ослаблял ремоделирование внеклеточного матрикса. Кроме этого, эмпаглифлозин подавлял экспрессию профибротических маркеров, таких как коллаген I типа

( $p=0,04$ ),  $\alpha$ -SMA ( $p=0,002$ ), фактор роста соединительной ткани ( $p=0,01$ ) и матриксной металлопротеиназы-2 ( $p=0,03$ ) [28]. Kouani CN, et al. (2020) доказали кардиопротективное действие эмпаглифлозина в виде активации цАМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК). В этом исследовании использовали липополисахарид для индукции воспаления *in vitro* и *in vivo*. Активация АМРК, опосредованная эмпаглифлозином, предотвращала истощение аденозинтрифосфата/аденозиндифосфата (АТФ/АДФ). Под действием эмпаглифлозина в кардиомиоцитах и макрофагах уменьшалась индуцированная липополисахаридом экспрессия ФНО- $\alpha$  и синтазы оксида азота [29].

Антифибротическое и кардиопротективное действие канаглифлозина было изучено в экспериментальном американском исследовании 2020г также на модели миокарда грызунов в условиях воздействия изопrenalина. Введение изопrenalина как искусственно созданная ситуация гиперактивации симпатической нервной системы у людей индуцировало прооксидантные изменения миокарда путем выработки активных форм кислорода (АФК) и азота. Напротив, прием канаглифлозина оказывал антиоксидантное, противовоспалительное, антипролиферативное и антифибротическое действие, связанное с активацией АМРК, эндотелиальной синтазы оксида азота, гемоксигеназы-1, фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором, и ингибированием TGF- $\beta$ , изоформы 4 НАДФН-оксидазы, каспазы-3. При гистологическом анализе под действием канаглифлозина наблюдалось снижение отложения коллагена в миокарде, уменьшение размеров обоих желудочков, индуцированное изопrenalином [30].

Важнейшая роль при инициации фиброза миокарда отводится оксидативному стрессу. Накопление продуктов окисления приводит к активации иммунной системы и переходу клеток в провоспалительное и профибротическое состояние. АФК продуцируют профибротические факторы, такие как TGF- $\beta$ , и активирует эпителиально-мезенхимальный переходный процесс дифференцировки сердечных фибробластов во внеклеточный матрикс, продуцирующий миофибробласты. Кроме этого, АФК вызывают дегенерацию липидов, белков и нуклеиновых кислот, усугубляют воспалительную реакцию сердца и апоптоз кардиомиоцитов [31].

Доказано, что ингибиторы SGLT2 ингибируют окислительный стресс миокарда посредством влияния на гомеостаз натрия кардиомиоцитов. В условиях СН концентрация натрия в цитозоле кардиомиоцитов значительно повышена вследствие дисбаланса между притоком и оттоком ионов. Цитозольная концентрация кальция также повышена из-за увеличения оттока кальция из митохондрий через митохондриальный натрий/кальциевый обмен. Снижение внутримитохондриальной концентрации кальция по-

давляет кальций-зависимую активацию дегидрогеназ в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая продукцию восстанавливающих эквивалентов. В результате снижается восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) с меньшим производством АТФ, а снижение НАДФН-оксидазы ведет к нарушению митохондриальной антиоксидантной клеточной защиты. Таким образом, повышение концентрации натрия в цитозоле кардиомиоцитов усиливает окислительный стресс в миокарде. Кроме того, увеличение концентрации натрия в цитозоле вызывает выброс митохондриальных АФК, что приводит к дальнейшему ухудшению внутриклеточной перегрузки натрия. Нарушение регуляции гомеостаза натрия и кальция, характерное для СН, способствует систолической, диастолической и митохондриальной дисфункции, повышенному риску развития аритмий и в целом ремоделированию сердца и фиброзу [32, 33]. Baartscheer A, et al. (2003) продемонстрировали в экспериментальном исследовании прямое ингибирующее действие эмпаглифлозина на натрий/кальциевый обмен, уменьшая концентрацию натрия и кальция в цитоплазме кардиомиоцитов и увеличивая концентрацию митохондриального кальция [34]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях *in vitro* [35, 36]. В экспериментальном исследовании на крысах с СД 1 типа, индуцированным стрептозотоцином, эмпаглифлозин снижал АФК в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [37]. В китайском исследовании 2019г оценивалась эффективность эмпаглифлозина в подавлении окислительного стресса и предотвращении фиброза миокарда на модели мышей с СД 2 типа. По результатам гистологического анализа у всех мышей с СД наблюдался фиброз миокарда. На фоне лечения эмпаглифлозином в течение 8 нед. наблюдалось снижение экспрессии TGF- $\beta$  на 72,3% ( $p<0,05$ ) и соотношение белков p-Smad2/Smad2 и p-Smad3/Smad3 у мышей с СД ( $p<0,05$ ). Иммуногистохимический анализ уровней экспрессии белков коллагена I и коллагена III выявил значительные различия между группами сравнения ( $p<0,05$ ). Доля коллагена I и коллагена III резко уменьшилась в группе СД на фоне приема эмпаглифлозина (с  $28,5\% \pm 5,4\%$  до  $18,4\% \pm 2,4\%$ ) по сравнению с группой СД (с  $65,4\% \pm 8,7\%$  до  $50,3\% \pm 7,9\%$ ) ( $p<0,05$ ). Эти результаты свидетельствуют о том, что эмпаглифлозин может эффективно подавлять миокардиальный фиброз у мышей с СД [18].

В английском исследовании 2021г были представлены данные влияния канаглифлозина на окислительно-восстановительное состояние миокарда человека на примере биопсийных материалов пациентов, взятых во время оперативного вмешательства на сердце [38]. Установлено, что канаглифлозин ингибировал ряд провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-3, ФНО- $\alpha$ , причем сигнальный путь ядерного

фактора "Каппа-бета" был главной мишенью для канаглифлозина [38].

Метаанализ 15 рандомизированных и 8 обсервационных клинических исследований показал, что при приеме ингибиторов SGLT2 наблюдается снижение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , маркеров окислительного стресса (8-изо-простагландин F $2\alpha$  и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина), а также увеличение кардио-защитного адипонектина, полученного из жировой ткани [39]. В экспериментальных исследованиях на мышцах с СД 2 типа [40] и СД 1 типа [41] было установлено, что ипраглифлозин снижает уровень ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , С-реактивного белка и моноцитарного хемотаксического белка-1. В ретроспективном исследовании Garvey WT, et al. (2018) оценили изменения концентрации лептина, адипонектина, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в сыворотке у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин и канаглифлозин. На 52-й нед. исследования у пациентов, получавших канаглифлозин, статистически значимо снизился медианный уровень лептина в сыворотке на 25% (95% ДИ: -34%, -15%), увеличился медианный уровень адипонектина в сыворотке на 17% (95% ДИ: 11%, 23%), снизился медианный уровень ИЛ-6 в сыворотке на 22% (95% ДИ: -34%, -10%) и увеличился медианный уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке на 7% (95% ДИ: 1%, 12%) в сравнении с приемом метформина [42]. В исследовании Vonnet и Scheep (2018) было установлено, что ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, при этом из этой группы препаратов эмпаглифлозин более эффективно действует на уровень провоспалительных цитокинов, чем канаглифлозин [43].

Имеются данные, что противовоспалительные свойства ингибиторов SGLT2 реализуются также через повышение уровня циркулирующих кетоновых тел, которые, в свою очередь, снижают секрецию ИЛ-1 $\beta$  иммунными клетками [44]. В пилотном исследовании среди пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями эмпаглифлозин значительно подавлял активацию инфлам-масы NLRP3 и последующую секрецию ИЛ-1 $\beta$  в макрофагах человека за счет повышения уровня  $\beta$ -гидроксибутирата и снижения уровня инсулина в сыворотке пациентов независимо от гликемиче-

ского контроля. В экспериментах *ex vivo* с макрофагами также было подтверждено ингибирующее действие высокого уровня  $\beta$ -гидроксибутирата и низкого уровня инсулина на активацию воспалительных процессов инфлам-масы NLRP3 [45]. В настоящее время механизмы противовоспалительной и антиоксидантной активности ингибиторов SGLT2 ограничено представлены в исследованиях и требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Ранее проведенные исследования доказали, что фиброз миокарда управляем и обратим только при своевременном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и оценку решающими. Несмотря на критическую важность изучения фиброза при сердечно-сосудистых заболеваниях, ограниченное понимание этой патологии препятствует разработке потенциальных методов лечения, нацеленных на патогенетические звенья фиброгенеза.

Ингибиторы SGLT2 — относительно новый класс лекарственных препаратов для коррекции нарушений углеводного обмена. Однако плеiotропный эффект этой группы препаратов даёт возможность включить их в базисную терапию для лечения пациентов с СН. Доказанные механизмы антифибротического действия ингибиторов SGLT2 в большинстве случаев представлены только в экспериментальных исследованиях. Эта ситуация обуславливает необходимость дальнейшего изучения ингибиторов SGLT2 в клинических исследованиях с целью выявления и коррекции патогенетических механизмов фибро-зирования миокарда, а также других органов. Таким образом, изучение эффектов ингибиторов SGLT2 для управления фиброгенезом является одним из перспективных направлений как фундаментальной, так и клинической медицины.

Новые терапевтические стратегии ингибирования фиброза на уровне кардио-ренального континуума позволят замедлить прогрессирование СН различной этиологии и увеличить продолжительность жизни пациентов.

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

### Литература/References

- Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors and heart failure outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188:109927. doi:10.1016/j.diabres.2022.109927.
- Xu GR, Zhang C, Yang HX, et al. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020;126:110071. doi:10.1016/j.biopha.2020.110071.
- Webber M, Jackson ST, Moon JC, et al. Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials. *Cardiol Ther.* 2020;9(2):363-76. doi:10.1007/s40119-020-00199-y.
- Moady G, Tuvia BG, Shaul A. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure-Current Evidence in Special Populations. *Life (Basel).* 2023;13(6):1256. doi:10.3390/life13061256.
- Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5863. doi:10.3390/ijms22115863.
- Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, et al. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100725. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100725.

7. Marshall RP, Simpson JK, Lukey PT. Strategies for biomarker discovery in fibrotic disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):1079-87. doi:10.1016/j.bbadis.2013.01.018.
8. Ali O, Hajduczyk AG, Boehmer JP. Remote Physiologic Monitoring for Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):68. doi:10.1007/s11886-020-01309-x.
9. Jumperman M, Kinnunen SM, Välimäki MJ, et al. Synthesis, Identification, and Structure-Activity Relationship Analysis of GATA4 and NKX2-5 Protein-Protein Interaction Modulators. *J Med Chem*. 2019;62(17):8284-310. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01086.
10. Migneault F, Hébert MJ. Autophagy, tissue repair, and fibrosis: a delicate balance. *Matrix Biol*. 2021;100-1:182-96. doi:10.1016/j.matbio.2021.01.003.
11. Ung CY, Onoufriadi A, Parsons M, et al. Metabolic perturbations in fibrosis disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021;139:106073. doi:10.1016/j.biocel.2021.106073.
12. Karetnikova VN, Kashtalov VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. *Therapeutic archive*. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталов В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
13. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM, et al. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci*. 2018;14(12):1645-57. doi:10.7150/ijbs.28103.
14. Kohl P, Camelliti P. Fibroblast-myocyte connections in the heart. *Heart Rhythm*. 2012;9(3):461-4. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.002.
15. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):563-81. doi:10.1007/s00441-016-2431-9.
16. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-74. doi:10.1007/s00018-013-1349-6.
17. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
18. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):15. doi:10.1186/s12933-019-0816-2.
19. Tian J, Zhang M, Suo M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK $\alpha$ /TGF- $\beta$ /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *J Cell Mol Med*. 2021;25(16):7642-59. doi:10.1111/jcmm.16601.
20. Zhang Y, Lin X, Chu Y, et al. Dapagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGF $\beta$ 1/Smad signaling. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):121. doi:10.1186/s12933-021-01312-8.
21. Lee S-G, Kim D, Lee J-J, et al. Dapagliflozin attenuates diabetes-induced diastolic dysfunction and cardiac fibrosis by regulating SGK1 signaling. *BMC Med*. 2022;20(1):309. doi:10.1186/s12916-022-02485-z.
22. Ye Y, Bajaj M, Yang H-C, et al. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2017;31(2):119-32. doi:10.1007/s10557-017-6725-2.
23. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. doi:10.3390/ijms20133328.
24. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic. Biol. Med*. 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
25. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13(1):e006277. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277.
26. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):45. doi:10.1186/s12933-019-0849-6.
27. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodríguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HF $\uparrow$ EF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail*. 2021;9(8):578-89. doi:10.1016/j.jchf.2021.04.014.
28. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of Empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: Novel translational clues to explain EMPA-REG Outcome results. *Can. J. Cardiol*. 2020;36(4):543-53. doi:10.1016/j.cjca.2019.08.033.
29. Koyani CN, Plastira I, Sourji H, et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. *Pharmacol. Res*. 2020;158:104870. doi:10.1016/j.phrs.2020.104870.
30. Hasan R, Lasker S, Hasan A, et al. Canagliflozin attenuates isoprenaline-induced cardiac oxidative stress by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory signaling pathways. *Sci. Rep*. 2020;10(1):14459. doi:10.1038/s41598-020-71449-1.
31. Jiang F, Liu G-S, Disting GJ, et al. NADPH oxidase-dependent redox signaling in TGF-beta-mediated fibrotic responses. *Redox Biol*. 2014;2:267-72. doi:10.1016/j.redox.2014.01.012.
32. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, et al. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure — Has the Mystery Been Unravelled? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):315-28. doi:10.1007/s11897-021-00529-8.
33. Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV. Potential mechanisms underlying cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (empagliflozin). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(3):79-89. (In Russ.) Сабиров И.С., Муркамиллов И.Т., Фомин В.В. Кардиопротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (фокус на Эмпаглифлозин). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(3):79-89. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-3-79-89.
34. Baartscheer A, Schumacher CA, Van Borren MMGJ, et al. Increased Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange activity is the cause of increased [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model. *Cardiovasc. Res*. 2003;57(4):1015-24. doi:10.1016/S0008-6363(02)00809-x.
35. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: Inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-6. doi:10.1007/s00125-017-4509-7.
36. Trum M, Riechel J, Lebek S, et al. Empagliflozin inhibits Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4429-37. doi:10.1002/ehf2.13024.
37. Cheng ST, Chen L, Li SY, et al. The Effects of Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic beta-Cell Mass and Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147391. doi:10.1371/journal.pone.0147391.
38. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4947-60. doi:10.1093/eurheartj/ehab420.
39. Bray JJ, Foster-Davies H, Stephens JW. A systematic review examining the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108368. doi:10.1016/j.diabres.2020.108368.
40. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2013;715(1-3):246-55. doi:10.1016/j.ejphar.2013.05.014.
41. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J. Pharm. Pharmacol*. 2014;66(7):975-87. doi:10.1111/jphp.12223.
42. Garvey WT, Gaal LV, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-7. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002.
43. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44(6):457-64. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.005.
44. Prattichizzo F, Nigris VD, Micheloni S, et al. Increases in circulating levels of ketone bodies and cardiovascular protection with SGLT2 inhibitors: Is low-grade inflammation the neglected component? *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20(11):2515-22. doi:10.1111/dom.13488.
45. Kim SR, Lee S-G, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat. Commun*. 2020;11(1):2127. doi:10.1038/s41467-020-15983-6.



## Первый опыт в Российской Федерации лечения дислипидемии препаратами миРНК у пациентов после трансплантации сердца

Симоненко М. А., Алиева А. С., Ситникова М. Ю., Федотов П. А.

Пациенты после перенесенной трансплантации сердца относятся к категории очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Протоколы ведения реципиентов сердца включают в себя инициацию гиполипидемической терапии (ГЛТ) вне зависимости от пола, возраста и генеза сердечной недостаточности. С учетом лекарственных взаимодействий и риска развития посттрансплантационных осложнений возможности ГЛТ ограничены в трансплантированной популяции. В работе представлены клинические случаи первого опыта применения в Российской Федерации миРНК ГЛТ для лечения дислипидемии у реципиентов солидных органов.

**Ключевые слова:** трансплантация сердца, дислипидемия, миРНК, инклизиран.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Симоненко М. А.\* — н.с. НИЛ кардиопульмонального тестирования, врач-кардиолог-трансплантолог КДЦ, ORCID: 0000-0003-3228-1188, Алиева А. С. — к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ "Центр персонализированной медицины", руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель НИО сердечной недостаточности и профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Федотов П. А. — к.м.н., зав. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, доцент кафедры кардиологии ИМО, ORCID: 0000-0002-7452-1971.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
dr.maria.simonenko@gmail.com

БКАПС — болезни коронарных артерий пересаженного сердца, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ДЛП — дислипидемия, миРНК — малая интерферирующая РНК, НЯ — нежелательные явления, РФ — Российская Федерация, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТС — трансплантация сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Рукопись получена** 29.12.2023

**Рецензия получена** 15.01.2024

**Принята к публикации** 26.01.2024



**Для цитирования:** Симоненко М. А., Алиева А. С., Ситникова М. Ю., Федотов П. А. Первый опыт в Российской Федерации лечения дислипидемии препаратами миРНК у пациентов после трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5747. doi:10.15829/1560-4071-2024-5747. EDN ISMANC

## First Russian experience of treating dyslipidemia with siRNA drugs in patients after heart transplantation

Simonenko M. A., Alieva A. S., Sitnikova M. Yu., Fedotov P. A.

Patients after heart transplantation (HT) are at very high risk for cardiovascular disease. Protocols for the management of heart recipients include the initiation of lipid-lowering therapy (LLT), regardless of sex, age and origin of heart failure. Given drug interactions and the risk of post-transplant complications, the LLT possibilities are limited in the transplanted population. The paper presents first Russian experience of using siRNA LLT for the treatment of dyslipidemia in solid organ transplant recipients.

**Keywords:** heart transplantation, dyslipidemia, siRNA, inclisiran.

**Relationships and Activities:** none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Simonenko M. A.\* ORCID: 0000-0003-3228-1188, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971.

\*Corresponding author:  
dr.maria.simonenko@gmail.com

**Received:** 29.12.2023 **Revision Received:** 15.01.2024 **Accepted:** 26.01.2024

**For citation:** Simonenko M. A., Alieva A. S., Sitnikova M. Yu., Fedotov P. A. First Russian experience of treating dyslipidemia with siRNA drugs in patients after heart transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5747. doi:10.15829/1560-4071-2024-5747. EDN ISMANC

За счет отсутствия специфической клинической картины дислипидемия (ДЛП) представляет собой "тихий" фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Более того, у реципиентов сердца атеросклероз протекает более агрессивно, увеличивая риск болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) на 10% каждые 2 года после трансплантации [2]. Особая форма коронарного атеросклероза — васку-

лопатия сердечного аллографта, которая морфологически отличается от типичной атероматозной бляшки, ухудшает выживаемость больных в течение трех лет после появления первых изменений по результатам инструментальной диагностики [3, 4]. Поэтому разработка возможностей медикаментозной терапии для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме является одним из

Таблица 1

Динамика липидограммы и объема ГЛТ у пациента (клинический случай 1): 2019-2022гг

Показатели	06.03.19	27.09.19	04.08.20	16.12.20	03.02.21	31.05.21	20.05.22	23.08.22	
Общий холестерин, ммоль/л	8,06	5,64	5,07	6,07	3,92	4,46	5,8	3,37	
Триглицериды, ммоль/л	2,1	1,71	2,79	3,33	1,65	1,73	3,76	2,39	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,34	1,21	0,85	1,07	1,09	0,94	0,8	0,75	
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,96	0,78	1,28	1,53	0,75	0,79	1,72	1,1	
ХС ЛНП, ммоль/л	5,76	3,65	2,94	3,47	2,07	2,73	3,28	1,52	
Коэффициент атерогенности	5,01	3,66	4,96	4,67	2,6	3,74	6,25	3,49	
Гиполипидемическая терапия	Аторвастатин 20 мг, Фенофибраты 145 мг					Аторвастатин 20 мг, Эзетимиб 10 мг		Аторвастатин 20 мг, Эзетимиб 10 мг, Фенофибрат 145 мг	

**Сокращения:** ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ключевых залогов для снижения риска ССЗ и осложнений (событий) [1]. Инклисиран — новый препарат, механизм действия которого основан на инновационном ингибировании транскрипции малой интерферирующей РНК (миРНК) гена *PCSK9*, что приводит к снижению уровня ХС ЛНП [1]. Поэтому целью работы стало описание первого опыта в Российской Федерации (РФ) лечения препаратами миРНК у пациентов после трансплантации сердца (ТС).

### Материал и методы

В ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России (далее — Центр им. В. А. Алмазова) все пациенты после перенесенной ТС включались в группу диспансерного наблюдения реципиентов сердца и подписывали информированное согласие для наблюдения в условиях Центра. Протокол посттрансплантационного ведения включал не только иммуносупрессивную терапию, но и назначение статинов вне зависимости от пола, возраста и генеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). С целью достижения целевых значений ХС ЛНП у двоих пациентов были определены показания к применению миРНК препарата — раствора инклисирана. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

### Результаты

#### Клинический случай 1

Пациент мужского пола (64 года) через 12 лет после ортотопической ТС по поводу ХСН ишемического генеза. С 2014г объем иммуносупрессивной терапии был представлен двумя компонентами: такролимусом и эверолимусом. Посттрансплантационный период был осложнен развитием хронической болезни почек (ХБП) С3б смешанного генеза (атеросклероз, применение ингибиторов кальциневрина) и генерализованного атеросклероза: БКАПС, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий, почечных артерий и аорты и её ветвей, по поводу чего с 2017

по 2023г пациенту было выполнено 12 эндоваскулярных вмешательств. Также была отмечена прогрессия ДЛП типа Ib (табл. 1, рис. 1) и при попытке увеличения дозы аторвастатина была зарегистрирована статин-индуцированная миопатия нижних конечностей, осложненная атаксией, которая была купирована редукцией дозы статинов. По результатам лабораторного контроля липидного спектра был увеличен объем гиполипидемической терапии (ГЛТ) до трехкомпонентной, которая была представлена аторвастатином в дозе 20 мг, фенофибратом 145 мг и эзетимибом 10 мг. До осени 2022г расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была >45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В дальнейшем было отмечено резкое снижение СКФ, <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Несмотря на ДЛП, в связи с ухудшением почечной функции фенофибрат был отменен. При обследовании у пациента был диагностирован рестеноз левой почечной артерии, по поводу чего в декабре 2022г было выполнено стентирование левой почечной артерии стентом с лекарственным покрытием.

Наличие генерализованного атеросклероза с неэффективностью трехкомпонентной ГЛТ и необходимостью отмены одного из компонентов лечения свидетельствуют об отсутствии резервов для лечения ДЛП у данного пациента. После определения показаний к введению раствора инклисирана было рекомендовано применение препарата.

24 мая 2023г и 28 августа 2023г пациенту были выполнены подкожные инъекции раствора инклисирана с положительным эффектом в виде улучшения липидного спектра (рис. 1). Нежелательных явлений (НЯ) после применения препарата не было, концентрации такролимуса и эверолимуса оставались стабильными, почечная функция не ухудшилась. С учетом анамнеза и результатов лабораторного контроля пациенту было рекомендовано продолжить ежедневный пероральный прием аторвастатина (20 мг) и эзетимиба (10 мг), а также введение препарата инклисиран (284 мг) 1 раз в 6 мес.

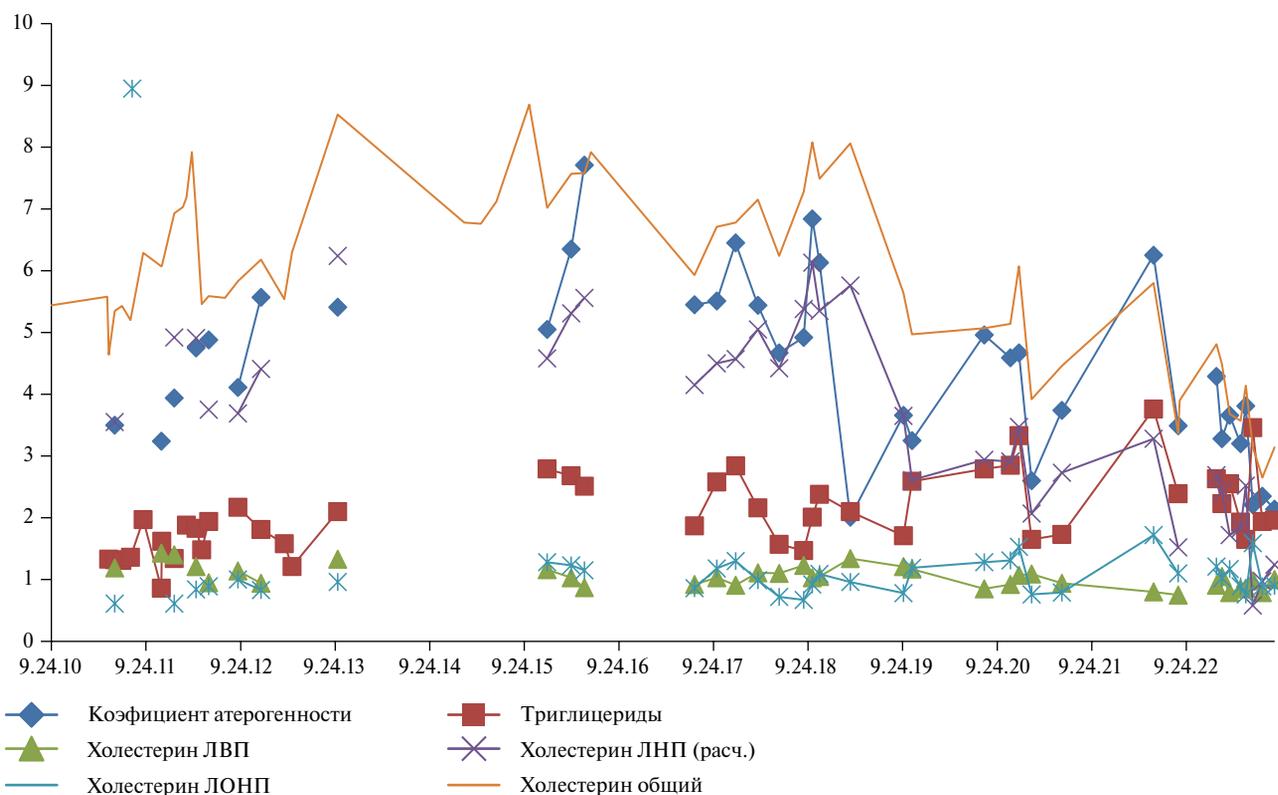


Рис. 1. Динамика липидного спектра у пациента (клинический случай 1).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

### Клинический случай 2

В 2022г пациенту мужского пола (51 год) была проведена ортотопическая ТС по бикавальной методике по поводу дилатационной кардиомиопатии смешанного генеза, осложненная на 3-и сутки послеоперационного периода развитием Q-инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка пережатого сердца, по поводу чего была выполнена баллонная ангиопластика с тромбэкстракцией из передней межжелудочковой артерии и последующим стентированием стентом с лекарственным покрытием. В связи с прогрессией почечной дисфункции в раннем посттрансплантационном периоде до ХБП С5 (рис. 2) ему была назначена заместительная почечная терапия, которая проводилась у пациента с октября 2022г по ноябрь 2023г. Согласно стандартному протоколу ведения реципиентов сердца после ТС ему была инициирована терапия аторвастатином в дозе 10 мг. В январе 2023г по результатам липидного спектра доза препарата была увеличена до 20 мг/сут. По результатам лабораторного контроля от 31.05.2023 выявлено нарастание ДЛП. Результаты динамики липидограммы представлены в таблице 2.

После ТС пациенту была назначена стандартная четырехкомпонентная иммуносупрессивная терапия:

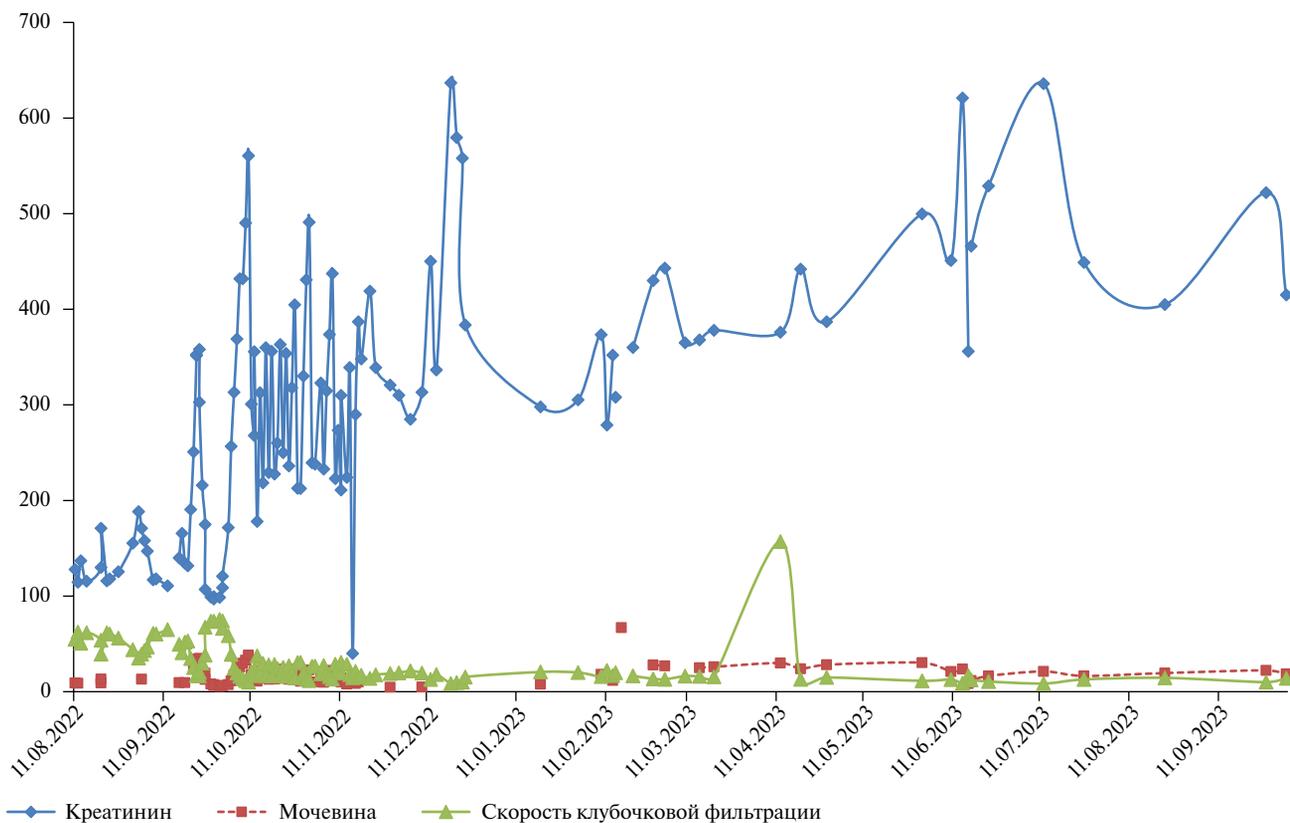
такролимус, микофеноловая кислота, метилпреднизолон и базиликсимаб.

Более того, в посттрансплантационном периоде у больного развились НЯ после применения дженериков такролимуса короткого действия, которые были репортированы в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения. НЯ были ассоциированы

Таблица 2  
Динамика липидограммы и объемы ГЛТ у пациента (клинический случай 2)

Показатели	12.08.2022 (до ТС)	19.01.23	31.05.23
Общий холестерин, ммоль/л	4,04	6,14	8,29
Триглицериды, ммоль/л	1,25	2,51	3,5
ХС ЛВП, ммоль/л	0,6	0,93	1,1
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,57	1,15	1,61
ХС ЛНП, ммоль/л	2,87	4,06	5,58
Коэффициент атерогенности	5,73	5,6	6,54
Препараты	—	Аторвастатин 10 мг, с 19.01.23 доза увеличена до 20 мг в сутки	

Сокращения: ТС — трансплантация сердца, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.



**Рис. 2.** Динамика почечной функции у пациента (клинический случай 2).  
**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с применением ингибиторов кальциневрина в высоких дозах у пациента для достижения целевой концентрации такролимуса, что привело к неэффективности варфарина и невозможности достижения целевого уровня международного нормализованного отношения. Значимая редукция медикаментозных препаратов, действующих через цитохром P450 (CYP450), в т.ч. инициация эверолимуса с последующей редукцией дозы такролимуса более, чем в 2 раза привела к нарастанию концентрации такролимуса (обратная реакция по сравнению с другими пациентами) и достижению целевого уровня международного нормализованного отношения, в связи с чем решением врачебной комиссии принято решение о переводе пациента на такролимус пролонгированного действия по жизненным показаниям. С учетом анамнеза пациента и его индивидуальной чувствительности к препаратам, действующим через CYP450, предпочтительно применение препаратов, не действующих через CYP450. Для купирования ДЛП и снижения риска развития криза отторжения сердечного трансплантата и/или прогрессии БКАПС были определены показания к введению раствора инклизирана.

18 августа и 15 декабря 2023г пациенту были выполнены подкожные инъекции инклизирана. Уже через 1 мес. после выполненной первой инъекции

миРНК препарата отмечена значимая положительная динамика в виде улучшения результатов липидного спектра (рис. 3). НЯ не было зарегистрировано. С учетом успешного лечения и в соответствии с инструкцией показано продолжение применения инклизирана.

Заслуживает внимания то, что уменьшение объема медикаментозной терапии, действующей через CYP450, привело к улучшению почечной функции через 13 мес. после ТС и отмене сеансов заместительной почечной терапии в конце ноября 2023г. Продолжается наблюдение пациента совместно с врачами-нефрологами ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (г. Санкт-Петербург).

При оценке ранних результатов применения миРНК ГЛТ в описываемых нами клинических случаях было отмечено значимое улучшение всех анализируемых показателей липидного спектра, в т.ч. снижение уровня триглицеридов, и отсутствие краткосрочных НЯ. В дальнейшем планируется отдаленная оценка результатов инъекционной ГЛТ, также будет продолжено применение препарата инклизиран у обоих пациентов.

### Обсуждение

Рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) по кардиоваскулярной профилак-

# ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире<sup>1,2</sup>



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)<sup>3,4,5</sup>



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и СССР<sup>3,4,5</sup>



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии<sup>5,6</sup>

**АССЗ без клинических проявлений** – бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

**Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен** – увеличение риска развития АССЗ

**Уровень ХС ЛНП выше целевого** – коррекция липидснижающей терапии

**Уровень ХС ЛНП остается выше целевого** – АССЗ прогрессирует



**Достижение целевого уровня ХС ЛНП**

**1,4 ммоль/л** – очень высокий СС риск  
**1,8 ммоль/л** – высокий СС риск

**Острое СССР**

**Артерия**

**Начало или интенсификация липидснижающей терапии** – после развития СССР

**Уровень ХС ЛНП выше целевого** – коррекция липидснижающей терапии

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), СССР – сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sirtantoni M et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart 2021;107:1-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Backer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

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

699889/GENMED/DIG/0823/0

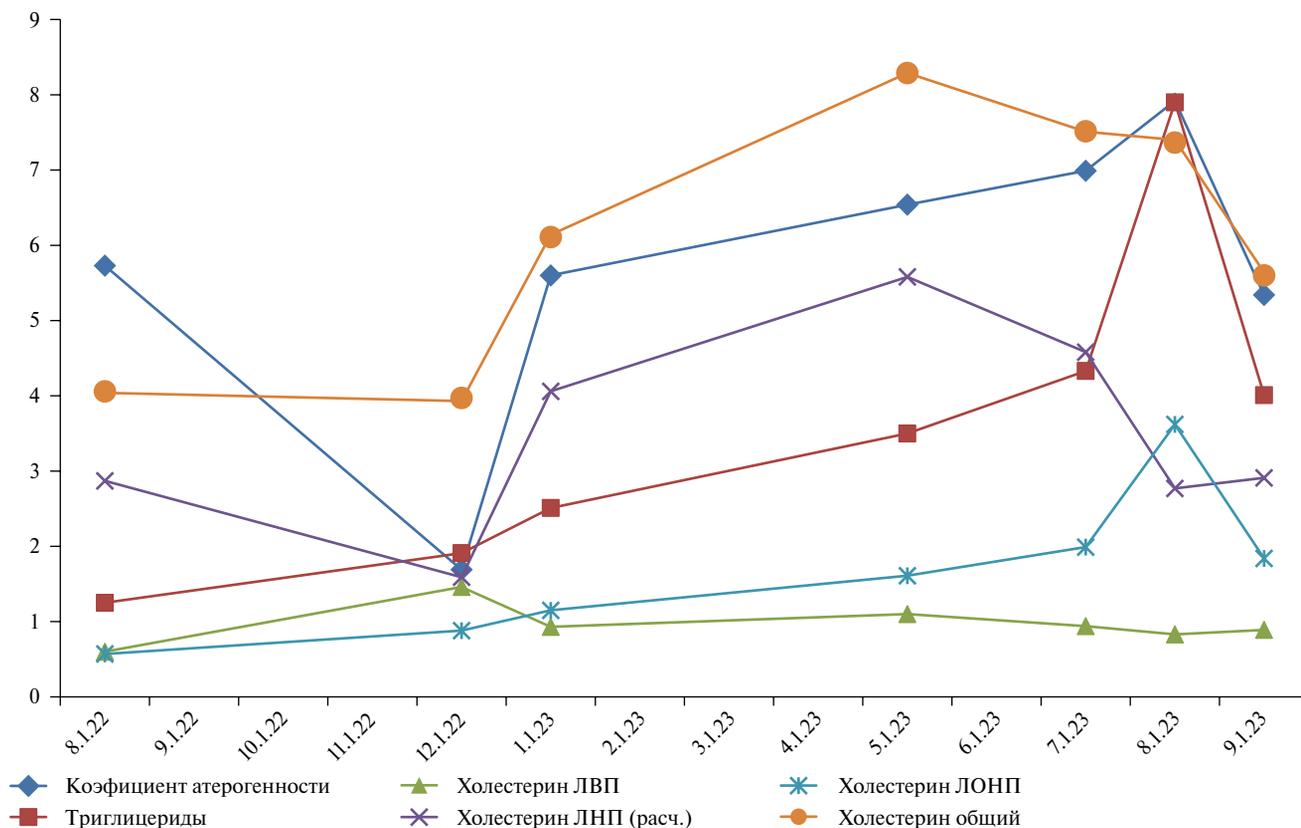


Рис. 3. Динамика липидограммы у пациента (клинический случай 2): 2022-2023гг.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

ке (2022) включают пациентов после трансплантации солидных органов в группу высокого риска развития ДЛП [5], в связи с этим в действующих Национальных клинических рекомендациях по ведению реципиентов сердца указано, что им независимо от уровней общего холестерина рекомендовано назначение средств из группы ГМГ-КоА редуктазы (УУР А и УДД 2), но не указаны алгоритмы ведения больных в случае неэффективности оптимальной дозы статинов<sup>1</sup>.

Согласно рекомендациям Международного сообщества трансплантации сердца и легких (The International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) от 2010г и их последнему пересмотру в 2023г, всем пациентам после ТС вне зависимости от их пола, возраста и генеза сердечной недостаточности рекомендовано пожизненное добавление ГЛТ из-за высокого риска развития БКАПС и/или прогрессии атеросклероза периферических сосудов [6, 7]. ГЛТ также снижает риск развития криза отторжения сердечного трансплантата [8, 9]. Первой линией терапии являются статины в редуцированных дозах из-за высокого риска миопатии и миозита, а также почечной

и/или печеночной дисфункции [6-8, 10]. Дальнейшая титрация статинов должна проводиться с осторожностью и с учетом лекарственных взаимодействий, в т.ч. под контролем концентраций иммуносупрессивных препаратов в крови. В случае непереносимости статинов или их неэффективности при максимально переносимой дозе в качестве альтернативы или второй линией терапии рекомендовано применение эзетимиба [6, 7, 10]. Ко второй линии ГЛТ у реципиентов сердца относятся следующие препараты — эзетимиб; при развитии триглицеридемии ко второй и третьей линиям — фенофибрат и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [6, 7, 10]. Согласно рекомендациям Европейского сообщества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), применение ингибиторов PCSK9 входит в схему ведения пациентов высокого риска ССЗ с неэффективностью статинов, но данная группа препаратов не включена в алгоритмы ведения реципиентов сердца [10]. В мировой литературе были опубликованы единичные клинические случаи, показывающие эффективность ингибиторов PCSK9 в схеме ГЛТ у трансплантированных пациентов [11, 12]. Однако в настоящее время применение данной группы препаратов не включено в алгоритмы ведения реципиентов солидных органов. Проведение

<sup>1</sup> Клинические рекомендации РФ "Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца" (2023).

дальнейшего исследования эффективности и безопасности ингибиторов PCSK9 у реципиентов солидных органов позволит разработать персонализированный подход к назначению ГЛТ.

В 2022г в РФ был зарегистрирован инновационный инъекционный препарат для лечения ДЛП — инклизирин (международное непатентованное название), предназначенный для лечения пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной ДЛП. И опубликованные в 2023г клинические рекомендации по коррекции "Нарушений липидного обмена" [13] включили применение инклизирана у пациентов экстремального и очень высокого риска в случае отсутствия резервов пероральной ГЛТ (УУР А, УДД 1), а также у больных "с непереносимостью любой дозы статина, которые на фоне приема эзетимиба не достигли целевого уровня ХС ЛНП" (УУР А, УДД 2). В то же самое время в современных клинических рекомендациях [13] отсутствуют персонализированные рекомендации по ведению пациентов после перенесенной трансплантации солидных органов, что осложняет выбор лечебной тактики и поддержание удовлетворительной функции аллографтов.

В связи с тем, что лекарственный препарат инклизирин не является субстратом, ингибитором или индуктором CYP450, не ожидается, что его применение будет иметь значимые клинические взаимодействия с другими лекарственными препаратами, в т.ч. с иммуносупрессивной терапией [14, 15]. За прошедший год были опубликованы первые успешные результаты применения инклизирана у реципиентов солидных органов [14, 16, 17]. Как было показано в представленных нами клинических случаях, ограничением в применении второй и третьей линий ГЛТ было развитие почечной дисфункции. Поэтому ключевой

причиной целесообразности использования инклизирана являются опубликованные данные 2020г исследований ORION-7 и ORION-1, в которых было продемонстрировано эффективное и безопасное в краткосрочном наблюдении применение препарата у пациентов с тяжелой ХБП со снижением СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [15, 16].

Разработка алгоритмов назначения ГЛТ в описываемой популяции позволит редуцировать риск развития посттрансплантационных осложнений и улучшить прогноз реципиентов. Более того, своевременное назначение ГЛТ в качестве первичной или вторичной профилактики ДЛП у трансплантированных больных уменьшит финансовую нагрузку на здравоохранение за счет снижения частоты госпитализаций и хирургических вмешательств по поводу ССЗ.

### Заключение

Согласно нашим данным, применение мРНК инъекционной ГЛТ у пациентов с наличием трансплантированного сердца эффективно и безопасно: хорошая переносимость препарата в течение 5-6 мес. его применения, значимое улучшение результатов липидного спектра, отсутствие ухудшения функционирования сердечного трансплантата и почечной функции, отсутствие межлекарственного взаимодействия с иммуносупрессивной терапией. Необходимо проведение дальнейшего наблюдения реципиентов и организация многоцентрового исследования для разработки алгоритмов назначения ГЛТ у трансплантированных больных.

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

### Литература/References

- Scicchitano P, Milo M, Mallamaci R, et al. Inclisiran in lipid management: a literature overview and future perspectives. 2021;143:112227. doi:10.1016/j.biopha.2021.112227.
- Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. J. Clin. Lipidol. 2019;13:231-45.
- Patel CB, Holley CL. Cardiac Allograft Vasculopathy: A Formidable Foe. J. Am. Coll. Cardiol. 2019;74:52-3.
- Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, et al. Dyslipidaemia in transplant patient: which therapy? Journal of Clinical Medicine. 2022;11(4080):1-19. doi:10.3390/jcm11144080.
- Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29(8):914-56. doi:10.1016/j.healun.2010.05.034.
- Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2023;42(5):E1-E141. doi:10.1016/j.healun.2022.10.015.
- Kittleson MM, Kobashigawa JA. Statins in heart transplantation. Clin Transpl. 2023;135-43.
- Stehlik J, Kemeyou L. Protecting the heart allograft with a statin. The perfect intervention or too good to be true? Circulation. 2019;140(8):641-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042016.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. EHJ. 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Gurgoze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, et al. Adverse events associated with PCSK9 inhibitors: a real-world experience. 2018;105(2):496-504. doi:10.1002/cpt.1193.
- Warden BA, Kaufman T, Minnier J, et al. Use of PCSK9 inhibitors in solid organ transplantation recipients. JACC Case Rep. 2020;2(3):396-9. doi:10.1016/j.jaccas.2019-09.026.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of Inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. EHJ. 2022;43:5047-57.
- Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. Mayo Clin Proc. 2020;95(1):77-89. doi:10.1016/j.mayocp.2019.08.021.
- Ueberdieck L, Jehn U, Pavenstadt H, et al. Novel therapeutic strategies for dyslipidaemia: first report of Inclisiran therapy in a kidney transplanted patient. Transpl Int. 2023;36:11104. doi:10.3389/ti.2023.11104.
- Medvedeva EA, Grigorenko EA, Mitkovskaya NP. Innovative lipid-lowering therapy: experience of Inclisiran use in the Republic of Belarus. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5417. (In Russ.) Медведева Е.А., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П. Инновационная гиполлипидемическая терапия: опыт применения инклизирана в Республике Беларусь. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5417. doi:10.15829/1560-4071-2023-5417.

## Диагностическая ценность неинвазивных показателей работы миокарда у лиц, перенесших инфаркт миокарда

Олейников В. Э., Щербинина А. В., Голубева А. В., Галимская В. А., Вершинина О. Д.

**Цель.** Изучение диагностической ценности параметров работы миокарда для оценки их предикторной способности в отношении глобальной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** В итоговый анализ включено 97 больных ИМ в возрасте 55,9±8,6 года. Проводилась двумерная эхокардиография с анализом стандартных параметров и методика спекл-трекинг визуализации с анализом показателей миокардиальной работы: глобальный индекс работы (GlobalWI, мм рт.ст. %); глобальная полезная работа (GlobalCW, мм рт.ст. %); глобальная потерянная работа (GlobalWW, мм рт.ст. %); глобальная эффективная работа (GlobalWE). Проводился анализ вероятности снижения фракции выброса (ФВ) с помощью ROC-кривых с применением трёх критериев. В качестве точки отсечения выбирались параметры работы с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

**Результаты.** На 7-9 сут. после ИМ в зависимости от величины ФВ больные были разделены на 3 группы: "НФВ" — пациенты с ФВ <40%; "УСФВ" — с ФВ от 40 до 49% и "СФВ" — пациенты с ФВ ≥50%. К 24-й нед. наблюдения GlobalWI увеличился на 23% в группе "СФВ" и на 33% в группе "УСФВ". В группе "НФВ" отмечалось постепенное снижение GlobalWI до окончания исследования. В группе "СФВ" GlobalCW увеличился на 21% к 24-й нед. К концу наблюдения в группе "НФВ" наблюдался прирост GlobalWW на 15%. Было установлено, что GlobalWI, GlobalCW и GlobalWW обладали наиболее высокими значениями чувствительности (60%) в отношении снижения ФВ в диапазоне 40-49% через 24 нед. от индексного события. Наибольшим значением специфичности обладал GlobalWW (80%). В отношении снижения ФВ <40% к 24-й нед., наиболее высокой чувствительностью (50%) и специфичностью (70%) обладал показатель GlobalWW.

**Заключение.** Показатели миокардиальной работы являются диагностически и прогностически ценными для оценки систолической функции ЛЖ после перенесенного ИМ. Уже в остром периоде показатели работы миокарда можно использовать с прогностической целью для установления риска снижения глобальной сократительной функции ЛЖ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, спекл-трекинг визуализация, глобальный индекс работы, глобальная полезная работа, глобальная потерянная работа, глобальная эффективная работа.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) в рамках гранта № 23-75-01078.

**ID исследования:** NCT04347434.

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Щербинина А. В. — ассистент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6280-6120, Голубева А. В. — к.м.н., старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6640-6108, Галимская В. А. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7545-8196, Вершинина О. Д. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-4127-6607.

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

ИМ — инфаркт миокарда, иКДО — индекс конечного диастолического объема, иКСО — индекс конечного систолического объема, ЛЖ — левый желудочек, МР — миокардиальная работа, НФВ — низкая фракция выброса, СТВ — спекл-трекинг визуализация, СФВ — сохранённая фракция выброса, УСФВ — умеренно сниженная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, GlobalLS — глобальная продольная деформация, GlobalWI — глобальный индекс работы, GlobalCW — глобальная полезная работа, GlobalWW — глобальная потерянная работа, GlobalWE — глобальная эффективная работа.

Рукопись получена 14.12.2023

Рецензия получена 23.12.2023

Принята к публикации 09.01.2024



**Для цитирования:** Олейников В. Э., Щербинина А. В., Голубева А. В., Галимская В. А., Вершинина О. Д. Диагностическая ценность неинвазивных показателей работы миокарда у лиц, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5730. doi:10.15829/1560-4071-2024-5730. EDN ELERQT

## Diagnostic value of non-invasive indicators of myocardial function in patients after myocardial infarction

Oleynikov V. E., Shcherbinina A. V., Golubeva A. V., Galimskaya V. A., Vershinina O. D.

**Aim.** To study the diagnostic value of myocardial function parameters to assess their predictive ability in relation to left ventricular (LV) global contractility in patients after myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** The final analysis included 97 patients with MI aged 55,9±8,6 years. We performed standard two-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography with analysis of following myocardial function parameters: global work index (GlobalWI, mm Hg %); global constructive work (GlobalCW, mm Hg %); global wasted work (GlobalWW, mm Hg %); global work efficiency (GlobalWE). The probability of ejection fraction (EF) reduction was analyzed using ROC curves using three criteria. The function parameters with the maximum sum of sensitivity and specificity were selected as the cut-off point.

**Results.** On days 7-9 after MI, depending on the EF, patients were divided into 3 groups: "REF" — patients with EF <40%; "MREF" — with EF from 40 to 49%, and

"PEF" — patients with EF ≥50%. By the 24<sup>th</sup> week, GlobalWI increased by 23% in the PEF group and by 33% in the MREF group. In the REF group, there was a gradual decrease in GlobalWI until the end of the study. In the PEF group, GlobalCW increased by 21% by week 24. By the end of follow-up, an increase in GlobalWW of 15% was observed in the REF group. GlobalWI, GlobalCW and GlobalWW were found to have the highest sensitivity values (60%) for reduced EF, ranging from 40-49% at 24 weeks from the index event. GlobalWW had the highest specificity value (80%). With regard to a decrease in EF <40% by week 24, the GlobalWW had the highest sensitivity (50%) and specificity (70%).

**Conclusion.** Parameters of myocardial function have diagnostic and prognostic value for assessing LV systolic function after MI. Already in the acute period, myocardial function parameters can be used to determine the risk of decreased LV global contractility.

**Keywords:** myocardial infarction, speckle tracking imaging, global work index, global constructive work, global wasted work, global work efficiency.

**Relationships and Activities.** The work was financially supported by the Russian Science Foundation by grant № 23-75-01078.

**Trial ID:** NCT04347434.

Penza State University, Penza, Russia.

Oleynikov V.E.\* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Sherbinina A.V. ORCID: 0000-0001-6280-6120, Golubeva A.V. ORCID: 0000-0001-6640-6108, Galim-

skaya V.A. ORCID: 0000-0001-7545-8196, Vershinina O.D. ORCID: 0000-0002-4127-6607.

\*Corresponding author:  
v.oleynikov@gmail.com

**Received:** 14.12.2023 **Revision Received:** 23.12.2023 **Accepted:** 09.01.2024

**For citation:** Oleynikov V.E., Sherbinina A.V., Golubeva A.V., Galimskaya V.A., Vershinina O.D. Diagnostic value of non-invasive indicators of myocardial function in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5730. doi:10.15829/1560-4071-2024-5730. EDN ELERQT

### Ключевые моменты

- Новый подход к оценке систолической функции левого желудочка (ЛЖ) с помощью измерения показателей миокардиальной работы, который включает глобальную продольную деформацию и постнагрузку по артериальному давлению, компенсирует недостатки рутинного определения фракции выброса (ФВ).
- Установлена чувствительность и специфичность показателей миокардиальной работы в прогнозировании умеренно сниженной и низкой ФВ у перенесших инфаркт миокарда (ИМ).
- Клиническую ценность представляет возможность использования данных показателей в остром периоде ИМ для установления риска снижения глобальной сократительной функции ЛЖ и персонализированного подхода к кардиореабилитации.

Современные методы лечения инфаркта миокарда (ИМ), ограничивая область необратимого повреждения миокарда, позитивно влияют на функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ), однако сохраняющийся риск развития хронической сердечной недостаточности остается объектом пристального внимания [1]. До настоящего времени важнейшим эхокардиографическим (ЭхоКГ) параметром оценки систолической функции ЛЖ остается фракция выброса (ФВ) [2]. Однако совершенствование инструментальных методов диагностики позволяет оценивать ее более детально и точно. Для углубленного изучения контрактильности миокарда используется глобальная продольная деформация (GlobalLS), получаемая с использованием спекл-трекинг визуализации (СТВ). Показатель оказался более чувствительным для анализа дисфункции миокарда ЛЖ, вызванной ишемией, и постепенно внедряется в клиническую практику [3].

Между тем GlobalLS может быть неадекватно определен, если постнагрузка на ЛЖ повышена [4].

### Key messages

- A novel approach to assessing left ventricular (LV) systolic function using global longitudinal strain and afterload compensates for the shortcomings of routine ejection fraction (EF) determination.
- The sensitivity and specificity of myocardial function parameters in predicting mildly reduced and reduced EF after myocardial infarction (MI) has been established.
- The use of these indicators in the acute period of myocardial infarction to determine the risk of reduced LV global contractile function and a personalized approach to cardiac rehabilitation is of clinical value.

Группа под руководством Smiseth OA предложила новый подход к оценке систолической функции ЛЖ с помощью измерения показателей миокардиальной работы (МР) [5], которые включают глобальную продольную деформацию и постнагрузку по артериальному давлению, компенсируя, таким образом, недостатки СТВ [4, 6].

Недавние исследования показали, что параметры МР демонстрируют отчетливые закономерности в различных условиях постнагрузки [7, 8]. Поэтому они заслуживают тщательной оценки у пациентов, перенесших ИМ. Значение новых показателей может быть определено с использованием уже ставших традиционными данных ЭхоКГ.

Цель исследования состояла в изучении диагностической ценности параметров работы миокарда для оценки их предикторной способности в отношении глобальной сократительной функции ЛЖ у лиц, перенесших ИМ.

### Материал и методы

В исследование включено 107 больных, которые перенесли ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, 96 (88,1%) мужчин и 13 (11,9%) женщин в возрасте от 50 до 70 лет. Исследование было одобрено

Таблица 1

Антропометрические, клинические и стандартные ЭхоКГ данные пациентов на 7-9 сут. заболевания

Показатель	СФВ (n=52)	УСФВ (n=33)	НФВ (n=12)	P
Возраст, лет	56,1±8,7	54,3±9,1	61,5 (56,5; 63,5)	с/н
Мужчины, n (%)	44 (84,6)	31 (93,9)	11 (91,7)	с/н
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,1 (26,3; 31,1)	27,8±4,2	27,5±2,9	с/н
Курение, n (%)	38 (73,1)	22 (66,7)	11 (91,7)	с/н
Отягощенная наследственность, n (%)	20 (38,5)	7 (21,2)	3 (25)	с/н
ИБС в анамнезе, n (%)	14 (26,9)	7 (21,2)	2 (16,7)	с/н
АГ в анамнезе, n (%)	41 (78,8)	26 (78,8)	8 (66,7)	с/н
СД 2 типа в анамнезе, n (%)	1 (1,9)	1 (3)	0 (0)	с/н
Время "боль-ТЛТ", ч	2,4 (1,8; 3,2)	2,5±1,6	2,1 (1,9; 3,4)	с/н
Время "боль-ЧКВ", ч	5,75 (2,3; 13)	4,6 (2,8; 7)	6 (3,6; 10,2)	с/н
ИМпST, n (%)	42 (80,8)	33 (100)	12 (100)	p <sub>1-2</sub> <0,01
ФВ, %	55 (52; 59)	47 (44; 49)	36,1±4,4	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> <0,01
КДР, мм	50,6±5,2	52,4±8,7	54,1±6,3	p <sub>1-3</sub> =0,041
КСР, мм	35,9±8,4	37,7±1,1	42,5±8,7	p <sub>1-3</sub> =0,038
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	59,1±14,6	62,1±14,5	76,6±16,2	p <sub>1-3, 2-3</sub> <0,01
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	24,7 (20,2; 29,7)	33,5±8,6	48,4±13,1	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> <0,01
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	108 (88; 133)	120±34,4	142,3±42,6	p <sub>1-3, 2-3</sub> <0,01
ОТС	0,4 (0,3; 0,49)	0,41 (0,34; 0,52)	0,45±0,15	с/н
GlobalLS	17,97 (12,3; 20,3)	13,95±6,4	10,7±6,1	p <sub>1-2, 1-3, 2-3</sub> <0,05

**Примечание:** p<sub>1-2</sub> — различия между группой СФВ и УСФВ; p<sub>1-3</sub> — различия между СФВ и НФВ; p<sub>2-3</sub> — различия между УСФВ и НФВ; с/н — статистически незначимо. При нормальном распределении данные представлены в виде M±SD; при ненормальном распределении данные представлены как Me (Q 25%; 75%).

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иКДО — индекс конечного диастолического объема, иКСО — индекс конечного систолического объема, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, НФВ — низкая фракция выброса, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, СД — сахарный диабет, СФВ — сохранённая фракция выброса, ТЛТ — тромболитическая терапия, УСФВ — умеренно сниженная фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФВ — фракция выброса, GlobalLS — глобальная продольная деформация.

локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 28.02.2020г), все включенные в исследование лица подписывали информированное согласие.

Идентификационный номер клинического испытания на сайте <https://register.clinicaltrials.gov> NCT04347434.

**Критерии включения:** наличие первичного ИМ, подтвержденного данными 12-канальной электрокардиограммы, диагностически значимым повышением тропонина I; наличие инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиографии. **Критерии исключения:** гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии >30%; развитие до момента рандомизации у пациента острой сердечной недостаточности III-IV класса по Killip; тяжёлые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; несинусовый ритм; наличие выраженной гипертрофии ЛЖ по данным ЭхоКГ (межжелудочковая перегородка и/или задняя стенка ЛЖ >14 мм); индекс массы тела ≥35 кг/м<sup>2</sup>; плохая визуализация эхограммы.

Всем больным с ИМ проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию в полном соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Трансторакальную ЭхоКГ проводили на ультразвуковом сканере Vivid GE 95 Healthcare с синхронизированной электрокардиографией от конечностей по стандартному протоколу на 7-9 сут. и через 6 и 24 нед. после перенесенного ИМ. Анализ ультразвуковых изображений выполнен с использованием программного обеспечения EchoPAC версии 202 (GE Healthcare). Оценивали стандартные ЭхоКГ показатели: конечный диастолический объем, конечный систолический объем (проиндексированные с учетом площади поверхности тела (иКДО; иКСО)) индекс массы миокарда ЛЖ (г/м<sup>2</sup>), ФВ (%) по биплановому методу Симпсона, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, показатель относительной толщины стенки, GlobalLS (%) [1]. Для удобства восприятия значения GlobalLS представлен в виде скалярных величин.

В автоматическом режиме, используя СТВ, рассчитывались следующие показатели МР: глобальный индекс работы (GlobalWI, мм рт.ст. %); глобальная полезная работа (GlobalCW, мм рт.ст. %); глобальная потерянная работа (GlobalWW, мм рт.ст. %); глобальная эффективная работа (GlobalWE) [8].

Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 13.0 (StatSoftInc., США).

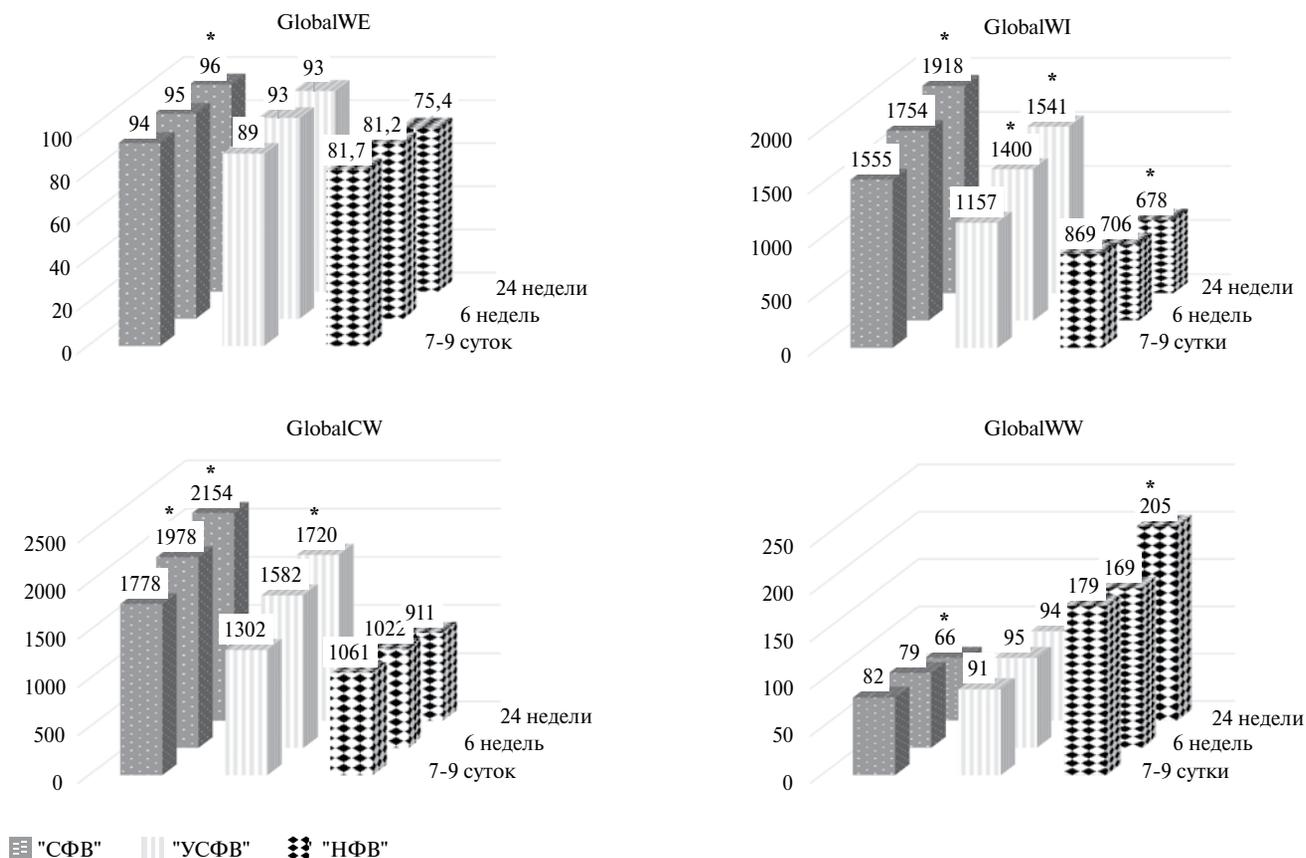


Рис. 1. Динамика параметров МР в трех группах.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — различия между визитом на 7-9-е сут. и последующими визитами.

Сокращения: НФВ — низкая фракция выброса, СФВ — сохранённая фракция выброса, УСФВ — умеренно сниженная фракция выброса, GlobalWI — глобальный индекс работы, GlobalCW — глобальная полезная работа, GlobalWW — глобальная потерянная работа, GlobalWE — глобальная эффективная работа.

При нормальном распределении данные представлены в виде  $M \pm SD$ , для их анализа применяли параметрический критерий t-тест Стьюдента. При ненормальном распределении значения представлены как  $Me$  ( $Q 25\%$ ;  $Q 75\%$ ), а сравнение несвязанных групп проводили с использованием критерия Манна-Уитни. При оценке динамики значений показателей использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Возможности показателей МР иметь предикторную способность на течение постинфарктного периода оценивали с использованием ROC-анализа (receiver operating characteristic) с применением трех критериев. Качество модели определялось площадью под кривой (AUC — Area under curve). Данные представлены с вычислением 95% доверительного интервала и статистической значимости точечной оценки площади. Статистически значимыми различиями считалось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исследование закончили 97 больных (89%) ( $55,9 \pm 8,6$  года), 10 выбыли: 4 из-за низкой приверженности

к лечению, 3 сменили место жительства, 3 — не посетили исследовательский центр на 24-й нед. в связи с эпидемиологической обстановкой.

Пациенты, перенесшие ИМ, на 7-9 сут. были разделены на 3 группы в зависимости от ФВ ЛЖ. В 1 группу с сохранной ФВ "СФВ"  $> 50\%$  (55 (52; 59)%) вошло 52 человека. Группу 2 умеренно сниженной ФВ "УСФВ" 40-49% (47 (44; 49)%) составили 33 человека. 12 больных с низкой ФВ  $< 40\%$  ( $36,1 \pm 4,4$ ) вошли в 3 группу "НФВ". В таблице 1 представлены антропометрические, клинические и ЭхоКГ данные больных трех групп.

Группы не отличались по клинико-anamнестическим параметрам, однако ИМ с подъемом сегмента ST диагностирован у всех пациентов в группах "УСФВ" и "НФВ" и только у 2 с сохранной ФВ.

При изучении стандартных ЭхоКГ показателей, отличия между группами пациентов с сохраненной и умеренно сниженной ФВ выявлены лишь по трем параметрам: ФВ, иКСО, GlobalLS ( $p < 0,05$ ). Напротив, в группе "НФВ" выявлены, по сравнению с остальными, низкие значения всех ЭхоКГ пара-

Таблица 2

**Диагностическая ценность показателей МР как предикторов развития постинфарктного кардиосклероза с ФВ 40-49% и <40%**

Показатель	Пороговый уровень	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	95% ДИ
<b>ФВ 40-49%</b>					
GlobalWE, %	93,5	40%	36%	0,521	0,197-0,845*
GlobalWI, мм рт.ст. %	1422,5	60%	36%	0,571	0,276-0,867*
GlobalCW, мм рт.ст. %	1544,5	60%	36%	0,557	0,264-0,850*
GlobalWW, мм рт.ст. %	134,5	60%	80%	0,582	0,274-0,878*
<b>ФВ &lt;40%</b>					
GlobalWE, %	87,5	50%	50%	0,500	0,130-0,900*
GlobalWI, мм рт.ст. %	1132,5	50%	33%	0,500	0,178-0,922*
GlobalCW, мм рт.ст. %	1278,0	50%	35%	0,500	0,169-0,920*
GlobalWW, мм рт.ст. %	158,0	50%	70%	0,521	0,278-0,908*

Примечание: \* — p<0,01.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФВ — фракция выброса, GlobalWE — глобальная эффективность работы, GlobalWI — индекс глобальной работы, GlobalCW — глобальная конструктивная работа, GlobalWW — глобальная потерянная работа.

метров, включая продольную деформацию (p<0,05). Кроме того, индекс массы миокарда ЛЖ в группе "НФВ" превышал нормальные значения, а относительная толщина стенки была ниже 0,45, что свидетельствует о наличии у большинства больных концентрической гипертрофии ЛЖ.

Особого внимания заслуживает анализ динамики параметров работы миокарда (рис. 1). К 24-й нед. наблюдения GlobalWI увеличился на 23% в группе с сохраненной ФВ ЛЖ и на 33% в группе "УСФВ". В группе "НФВ" отмечалось постепенное снижение GlobalWI до окончания исследования. Аналогичные изменения были выявлены в динамике показателя GlobalCW: в группе с сохраненной ФВ GlobalCW увеличился на 11% к 6-й нед. и на 21% к 24-й нед. В группе с умеренно сниженной ФВ GlobalCW к 24-й нед. возрос на 32%, а в группе с низкой ФВ не изменился. К концу наблюдения в группе "НФВ" наблюдался прирост GlobalWW на 15%, что свидетельствует о прогрессивном ухудшении систолической функции ЛЖ. Важно отметить, что в группе "СФВ" спустя 24 нед. наблюдения GlobalWW снизился на 20%.

На 24 нед. было проведено повторное деление по ФВ. На 24 нед. закончили исследование 94 больных, причем количество больных в группах изменилось. Так, 4 человека (7,7%) с сохраненной ФВ к концу наблюдения переместились в группу "УСФВ", а 1 человек (1,9%) в группу "НФВ". Из числа больных, имевших исходно умеренно сниженную ФВ, 5 пациентов (15,1%) перешли в группу с "СФВ", у 1 (3%) ФВ снизилась <40%. Из группы "НФВ" в группу с умеренно сниженной ФВ перешло 2 человека (16,7%).

Особого внимания заслуживает изучение корреляционных взаимосвязей ФВ, измеренной на 24 нед. постинфарктного периода, с исходными показателями МР. Показатель GlobalWI имел умеренные по-

ложительные связи с ФВ (r=0,58, p<0,05), GlobalCW демонстрировал также умеренные положительные связи с ФВ (r=0,62, p<0,05). Отрицательные умеренные связи были выявлены между GlobalWW и ФВ (r=-0,54, p<0,05).

С целью оценки предикторной способности отдельных параметров работы миокарда, определяемых в остром периоде, в отношении снижения ФВ через 24 нед. после индексного события, проведен ROC-анализ (табл. 2).

Было установлено, что GlobalWI, GlobalCW и GlobalWW обладали наиболее высокими значениями чувствительности (60%) в отношении снижения ФВ в диапазоне 40-49% через 24 нед. от индексного события. Следует отметить, что наибольшим значением специфичности обладал GlobalWW (80%). В отношении снижения ФВ <40% к 24-й нед., наиболее высокой чувствительностью (50%) и специфичностью (70%) обладал показатель GlobalWW, что связано с ролью неэффективной работы в снижении систолической функции ЛЖ.

**Обсуждение**

У больных после ИМ объем лечебно-реабилитационных мероприятий неразрывно связан с оценкой ФВ ЛЖ, которая стала основным ЭхоКГ-маркером для верификации хронической сердечной недостаточности [9]. Между тем, в последнее время установлено, что при изменении геометрии ЛЖ теряется высокая информативность ФВ ввиду зависимости от состояния клапанного аппарата, объемов пред- и постнагрузки, размеров камер сердца. Вследствие этого функциональное состояние сердца демонстрируется неточно [4, 10, 11].

Методика СТВ позволила более детально и тонко оценивать сократимость миокарда с помощью по-

строения деформационных кривых не только у лиц, перенесших сердечно-сосудистые катастрофы, но и у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6, 12]. Однако перспективный метод оказался не лишенным недостатков: зависимость от постнагрузки сердца во время исследования препятствует корректной оценке контрактильности ЛЖ [5, 10]. Благодаря предложенному методу измерения показателей МР, данная зависимость нивелируется включением в анализ внутрижелудочкового давления [7]. Авторы метода сначала использовали инвазивное измерение давления манометром. При дальнейшем его совершенствовании было установлено, что неинвазивное определение артериального давления на плечевой артерии высоко коррелирует с инвазивными показателями, что позволяет получать достоверные результаты оценки МР [5, 7, 8]. Таким образом, методика вычисления показателей МР, учитывающая кривую давление-деформация при оценке сердечной деятельности, является логическим продолжением технологии СТВ. До настоящего времени показатели МР использовались для изучения диссинхронии миокарда у пациентов-кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию [6, 13], у лиц с артериальной гипертензией [14], а также у пациентов с ишемической болезнью сердца для выявления гемодинамически значимых стенозов [10]. В ряде исследований показано, что данные параметры отражают потребность миокарда в кислороде и, следовательно, заслуживают внимания у больных с ишемической болезнью сердца [10, 11, 15].

В здоровом сердце все волокна миокарда сокращаются синхронно в соответствии с фазами цикла, что способствует максимально эффективной работе.

Анализ динамики показателей МР в постинфарктном периоде позволяет получить представление о важных причинах эволюции ФВ по мере отдаления индексного события. После ИМ происходят изменения контрактильности миокарда, сопровождающиеся появлением диссинхронных сокращений. Рост GlobalWW к 24 нед. в группе "НФВ" указывает на увеличение со временем массы волокон, которые не укорачивались в систолу, а удлинились, выполняя бесполезную работу. Представленные результаты согласуются с данными Lustosa RP, et al.,

которые отметили нарастание GlobalWW у пациентов с ухудшением систолической функции ЛЖ после ИМ с подъемом сегмента ST [15]. Важно отметить, что только в группах с сохраненной и умеренно сниженной ФВ наблюдалось увеличение конструктивной работы, очевидно, вследствие более благоприятного течения репаративных процессов. При этом позитивная эволюция полезной работы быстрее произошла у лиц с исходно сохраненной ФВ, вероятно, из-за восстановления функции "жизнеспособного миокарда".

Показатели МР могут отражать не только биомеханику, но и изменение энергетического метаболизма [7, 15], что придает им особое значение в качестве предикторов прогнозирования снижения ФВ у больных, перенесших ИМ. В настоящем исследовании выявлены умеренные корреляции показателей работы, измеренных в остром периоде с ФВ ЛЖ на 24 нед. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладал показатель потерянной работы, предсказывавший риск снижения ФВ до диапазона 40-49% с отрезным значением 134,5 мм рт.ст. % и снижение ФВ <40% с пороговым значением 158 мм рт.ст. %. Это указывает на несомненное влияние диссинхронии, возникшей в остром периоде ИМ, на снижение глобальной сократительной функции в постинфарктном периоде.

### Заключение

В настоящем исследовании установлена чувствительность и специфичность показателей МР в прогнозировании умеренно сниженной и низкой ФВ у больных, перенесших ИМ. Наиболее информативной является GlobalWW, что патогенетически обосновано диссинхронией, объем которой ассоциирован с размерами инфарктной и перинфарктной зон. Клиническую ценность представляет возможность использования данных показателей в остром периоде ИМ для установления риска снижения глобальной сократительной функции ЛЖ и персонализированного подхода к кардиореабилитации.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) в рамках гранта № 23-75-01078.

### Литература/References

1. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;(6):179-86. doi:10.1016/j.jchf.2017.09.015.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-71. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
3. Halliday BP, Senior R, Pennell DJ. Assessing left ventricular systolic function: from ejection fraction to strain analysis. *Eur Heart J.* 2021;42(7):789-97. doi:10.1093/eurheartj/ehaa587.
4. Medvedev PI, Alekhin MN, Sidorenko BA. Diagnostic Possibilities of Speckle-Tracking Echocardiography in Patients With Ischemic Heart Disease. *Kardiologija.* 2016;56(2):79-84. (In Russ.) Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Диагностические возможности спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2016;56(2):79-84. doi:10.18565/cardio.2016.2.79-84.
5. Boe E, Skulstad H, Smiseth OA. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(1):18-20. doi:10.1093/ehjci/jej156.
6. Schrub F, Schnell F, Donal E, et al. Myocardial work is a predictor of exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular dyssynchrony. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36:45-53. doi:10.1007/s10554-019-01689-4.
7. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal.* 2012;33(6):724-33. doi:10.1093/eurheartj/ehs016.

8. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013;305(7):H996-1003. doi:10.1152/ajpheart.00191.2013.
9. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS. Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4820. (In Russ.) Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности европейского общества кардиологов 2021 года. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4820. doi:10.15829/1560-4071-2022-4820.
10. Zhu H, Guo Y, Wang X, et al. Myocardial Work by Speckle Tracking Echocardiography Accurately Assesses Left Ventricular Function of Coronary Artery Disease Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:727389. doi:10.3389/fcvm.2021.727389.
11. Ivanov SI, Alekhin MN. Myocardial work in assessment of left ventricular systolic function. *Kardiologija*. 2020;60(3):80-8. (in Russ.) Иванов С.И., Алёхин М.Н. Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология*. 2020;60(3):80-8. doi:10.18087/cardio.2020.3.n925.
12. Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *CardioSomatics*. 2021;12(1):5-10. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. *CardioСоматика*. 2021;12(1):5-10. doi:10.26442/22217185.2021.1.200756.
13. Galli E, Leclercq C, Fournet M, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(2):220-30. doi:10.1016/j.echo.2017.10.009.
14. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:31-9. doi:10.1093/ehjci/jej13.
15. Lustosa RP, van der Bijl P, El Mahdiui M, et al. Noninvasive Myocardial Work Indices 3 Months after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Prevalence and Characteristics of Patients with Postinfarction Cardiac Remodeling. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1172-9. doi:10.1016/j.jecho.2020.05.001.

## Аллельный вариант 6A (rs35068180) промоторной области гена *MMP-3* как предиктор развития кардиотоксичности после окончания адъювантной химиотерапии доxorубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы

Карпуть И. А.<sup>1</sup>, Снежицкий В. А.<sup>1</sup>, Курбат М. Н.<sup>1</sup>, Горустович О. А.<sup>1</sup>, Бабенко А. С.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить взаимосвязь полиморфных вариантов rs2232228 гена *HAS3*, rs8187710 гена *ABCC2*, rs35068180 гена *MMP-3* с развитием кардиотоксического эффекта после окончания адъювантной химиотерапии (ХТ) у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы.

**Материал и методы.** В исследование включено 100 пациентов (женщины, средний возраст 52,5±9,4 года) с диагнозом рак молочной железы, получавших терапию с применением антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицин, суммарная доза 240 мг/м<sup>2</sup> или 360 мг/м<sup>2</sup>). Эхокардиографию выполняли до начала и после окончания ХТ. Определение полиморфного статуса выбранных мишеней проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** После окончания ХТ на основании динамики показателей фракции выброса левого желудочка и глобальной продольной деформации миокарда кардиотоксичность (КТ) выявили у 20 пациентов. Статистически значимые различия между подгруппами: rs8187710 гена *ABCC2* — не выявлены; rs2232228 гена *HAS3* — генотип AA, отношение шансов (ОШ) 3,37 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,14-9,97) и аллельный вариант A, ОШ 2,17 (95% ДИ: 0,98-4,80) статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) встречаются в подгруппе КТ+; rs35068180 гена *MMP-3* — генотип 6A/6A, ОШ 2,53 (95% ДИ: 0,93-6,88) и аллельный вариант 6A, ОШ 2,19 (95% ДИ: 1,08-4,44) статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) встречаются в подгруппе КТ+.

**Заключение.** Генотип 6A/6A, аллельный вариант 6A rs35068180 гена *MMP-3*, генотип AA и аллельный вариант A rs2232228 гена *HAS3* могут рассматриваться как предикторы развития ранней КТ на этапе после окончания ХТ у пациентов с диагнозом рак молочной железы, получающих лечение доxorубицином.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, кардиотоксичность, антрациклины, доxorубицин, металлопротеиназы, rs35068180 гена *MMP-3*, rs2232228 гена *HAS3*, rs8187710 гена *ABCC2*, ЭхоКГ.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках задания программы — 3.57 Государственной программы научных исследований "Трансляционная медицина", подпрограммы 4.3 "Инновационные технологии клинической медицины" 2023-2025гг (взятие образцов биологического материала, выделение общей фракции ДНК, молекулярно-генетический анализ статуса полиморфного варианта гена *MMP-3*).

<sup>1</sup>УО Гродненский государственный медицинский университет, Гродно; <sup>2</sup>УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь.

Карпуть И. А.\* — аспирант (1-ая кафедра внутренних болезней), ORCID: 0000-0003-0478-9419, Снежицкий В. А. — д.м.н., профессор (1-ая кафедра внутренних болезней), ORCID: 0000-0002-1706-1243, Курбат М. Н. — к.м.н., доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией, ORCID: 0000-0002-8518-2450, Горустович О. А. — к.м.н., старший преподаватель, кафедра нормальной анатомии, ORCID: 0009-0007-3089-8543, Бабенко А. С. — к.х.н., доцент, кафедра биоорганической химии, ORCID: 0000-0002-5513-970X.

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

ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КМО — критерий Кайзера-Мейера-Олкина, КТ — кардиотоксичность, MMP — металлопротеиназы, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, РМЖ — рак молочной железы, ФВ — фракция выброса, ХТ — адъювантная химиотерапия, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — продольная деформация миокарда (global longitudinal strain).

Рукопись получена 09.08.2023

Рецензия получена 04.10.2023

Принята к публикации 15.10.2023



**Для цитирования:** Карпуть И. А., Снежицкий В. А., Курбат М. Н., Горустович О. А., Бабенко А. С. Аллельный вариант 6A (rs35068180) промоторной области гена *MMP-3* как предиктор развития кардиотоксичности после окончания адъювантной химиотерапии доxorубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5579. doi:10.15829/1560-4071-2024-5579. EDN VCZFCO

## Allelic variant 6A (rs35068180) of the *MMP-3* promoter region as a predictor of cardiotoxicity after the end of adjuvant chemotherapy with doxorubicin in patients with breast cancer

Karput I. A.<sup>1</sup>, Snezhitsky V. A.<sup>1</sup>, Kurbat M. N.<sup>1</sup>, Gorustovich O. A.<sup>1</sup>, Babenko A. S.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the relationship of polymorphic variants rs2232228 of the *HAS3* gene, rs8187710 of the *ABCC2* gene, rs35068180 of the *MMP-3* gene with cardiotoxicity after the end of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer.

**Material and methods.** The study included 100 patients (women, mean age 52,5±9,4 years) diagnosed with breast cancer who received anthracycline antibiotics (doxorubicin, total dose 240 mg/m<sup>2</sup> or 360 mg/m<sup>2</sup>). Echocardiography was performed before and after the end of chemotherapy. Polymorphic status of selected targets was determined using the real-time polymerase chain reaction.

**Results.** After the end of chemotherapy, based on the changes of left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain, cardiotoxicity (CT) was detected in 20 patients. There were following significant differences between subgroups: rs8187710 of the *ABCC2* gene — not identified; rs2232228 of the *HAS3* gene — genotype AA, odds ratio (OR) 3,37 (95% confidence interval (CI) 1,14; 9,97) and

allelic variant A, OR 2,17 (95% CI 0,98; 4,80) are significantly more common ( $p < 0,05$ ) in the cardiotoxicity+ subgroup; rs35068180 of the *MMP-3* gene — genotype 6A/6A, OR 2,53 (95% CI 0,93; 6,88) and allelic variant 6A, OR 2,19 (95% CI 1,08; 4,44) are significantly more often ( $p < 0,05$ ) in the cardiotoxicity+ subgroup.

**Conclusion.** Genotype 6A/6A, allelic variant 6A rs35068180 of the *MMP-3* gene, genotype AA and allelic variant A rs2232228 of the *HAS3* gene can be considered as predictors of early cardiotoxicity after the end of chemotherapy in patients with breast cancer receiving doxorubicin.

**Keywords:** breast cancer, cardiotoxicity, anthracyclines, doxorubicin, metalloproteinases, rs35068180 of the *MMP-3* gene, rs2232228 of the *HAS3* gene, rs8187710 of the *ABCC2* gene, echocardiography.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within the State Research Program "Translational Medicine", subprogram 4.3 "Innovative technologies of clinical medicine" 2023-2025 (taking samples of biological material, isolating the total DNA fraction, molecular genetic analysis of *MMP-3* gene polymorphic status).

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno; <sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus.

Karput I. A.\* ORCID: 0000-0003-0478-9419, Snezhitsky V. A. ORCID: 0000-0002-1706-1243, Kurbat M. N. ORCID: 0000-0002-8518-2450, Gorustovich O. A. ORCID: 0009-0007-3089-8543, Babenko A. S. ORCID: 0000-0002-5513-970X.

\*Corresponding author: karputirina@gmail.com

**Received:** 09.08.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 15.10.2023

**For citation:** Karput I. A., Snezhitsky V. A., Kurbat M. N., Gorustovich O. A., Babenko A. S. Allelic variant 6A (rs35068180) of the *MMP-3* promoter region as a predictor of cardiotoxicity after the end of adjuvant chemotherapy with doxorubicin in patients with breast cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5579. doi:10.15829/1560-4071-2024-5579. EDN VCZFCO

### Ключевые моменты

- На этапе после окончания адъювантной химиотерапии у пациентов с диагнозом рак молочной железы, получающих лечение доксорубицином, генотип 6A/6A, аллельный вариант 6A rs35068180 гена *MMP-3*, генотип AA и аллельный вариант A rs2232228 гена *HAS3* могут рассматриваться как предикторы развития ранней кардиотоксичности.

На протяжении последних 60 лет доксорубицин и другие препараты антрациклинового ряда используются для лечения злокачественных новообразований различных локализаций. По данным ретроспективных исследований, именно благодаря применению антрациклинов общая пятилетняя выживаемость в ряде случаев достигает 80% [1]. Основываясь на этих результатах, FDA (Food and drug administration, США) одобрило антрациклины как одни из наиболее эффективных и часто применяемых противоопухолевых препаратов. Также они были включены Всемирной организацией здравоохранения в список основных лекарственных средств [2]. К сожалению, использование доксорубицина сопровождается развитием кардиотоксического эффекта. Это связано с реализацией механизма действия веществ и является неотъемлемой частью их природы [3]. В связи с этим поиск и внедрение в рутинную клиническую практику новых предикторов развития кардиотоксичности (КТ) является одной из самых актуальных задач современных медико-биологических исследований в области онкологии [4].

В настоящее время много внимания уделяется молекулярно-генетическим механизмам инициации и развития патологических процессов в организме человека. Несмотря на то, что накопленных данных все еще недостаточно для полного понимания природы КТ, получено немало свидетельств, подтверждающих важность использования ряда индивидуальных генетических и эпигенетических параметров для прогнозирования этого эффекта на фоне химиотерапии [5].

### Key messages

- After the end of chemotherapy in patients with breast cancer receiving doxorubicin, genotype 6A/6A, allelic variant 6A rs35068180 of the *MMP-3* gene, genotype AA and allelic variant A rs2232228 of the *HAS3* gene can be considered as predictors of early cardiotoxicity.

Установлено, что порядка 70 полиморфных вариантов генов связаны с инициацией и развитием антрациклин-опосредованной КТ. Причем около половины из них (45%) расположены в генах, ответственных за транспорт доксорубицина внутрь (семейство SLC) или наружу (семейство ABC) клеточной мембраны, 27% связаны с эскалацией/ингибированием окислительного стресса и свободно-радикальных процессов, 19% с метаболизмом антрациклинов и всего 9% отвечают за репарацию повреждений, наносимых препаратами в клеточном ядре [6]. Важно отметить, что при низких концентрациях препарата в крови роль белков-переносчиков минимальна и проникновение осуществляется преимущественно путем пассивной диффузии, однако в зависимости от индивидуальных особенностей (полиморфного статуса генома) скорость поступления доксорубицина в клетку может изменяться в широких пределах. Особую важность переносчики приобретают при использовании высоких суммарных доз. Например, аллельный вариант A полиморфизма rs8187710 гена *ABCC2* связывают со снижением скорости выведения доксорубицина из клетки, что повышает риск развития КТ [7, 8].

Несмотря на разнообразие проявлений токсического эффекта доксорубицина, главную роль большинство исследователей отводят свободно-радикальным процессам инициируемым активными формами препарата, например, образующимися при взаимодействии с оксидоредуктазами (ферменты NADH-дегидрогеназы), кодируемые генами *NOX2* и *NOX4*. Образующиеся свободные радикалы повреждают все мембранные структуры клетки, белки цитоплазмы, нарушают работу дыхательной цепи

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Единицы измерения	%
Половая структура		
— женщины	100	100%
— мужчины	0	—
Возрастная структура		
— средний, лет	52,5 ( $\pm 9,4$ )	—
— старше 65 лет (фактор риска), n	11	11%
Курение, n	15	15%
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ), n	35	35%
Артериальная гипертензия		
— диагностировано наличие, n	33	33%
— диагностировано отсутствие, n	77	77%
Перенесенные сердечно-сосудистые заболевания, n	0	—
Сахарный диабет 1 и 2 типа, n	0	—
Хроническая болезнь почек, n	0	—
Исходный уровень ФВ ЛЖ <50%, n	0	—
Пограничный уровень ФВ ЛЖ =50-54%, n	1	1%
Предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов и/или неoadьювантная лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения, n	0	—
Суммарная доза доксорубина (количество курсов химиотерапии)		
— 240 мг/м <sup>2</sup> (4 курса), n	82	82%
— 360 мг/м <sup>2</sup> (6 курсов), n	18	18%

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

митохондрий, а также после разрушения клеточной мембраны взаимодействуют с белками внеклеточного матрикса, затрудняя регенерацию миокарда [9]. Прогрессирование токсического эффекта радикальных форм доксорубина напрямую зависит и от активности антиоксидантных систем. В частности, показано, что генотип AA rs2232228 гена *HAS3* статистически значимо повышает риск развития КТ у пациентов, получающих доксорубин. Белок гиалуронан-синтаза в норме обеспечивает синтез гетерополисахарида гиалуронана, который является компонентом внеклеточного матрикса и высвобождается в межклеточное пространство. Наряду с этим гиалуронан обладает антиоксидантными свойствами и принимает непосредственное участие в прерывании свободно-радикальных процессов, связанных с активацией доксорубина [10, 11].

Особое внимание в последние годы уделяется изучению взаимосвязи полиморфизма генов семейства матриксных металлопротеиназ (*MMP*) с риском развития КТ, поскольку эти белки тесно связаны с эффективностью регенерации и ремоделирования миокарда в ответ на токсическое действие антрациклинов. Среди представителей семейства *MMP* в этой области принято выделять гены *MMP-2*, *MMP-9* и *MMP-3*. При этом особого внимания заслуживает полиморфизм гена *MMP-3* (rs35068180), расположенный в его промоторной области и представляющий вариацию числа последовательно расположенных дезоксирибонуклеотидов "А". Исследователей привлек

факт того, что аллельный вариант 5A (AAAAA) связан с более высокой активностью промотора, чем 6A. Это сказывается на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и белка *MMP-3* в клетках. Собственно, белок *MMP-3* отвечает за активацию иных белков семейства: *MMP-1*, *MMP-2* и *MMP-9*, что играет важную роль в регуляции процессов перестройки внеклеточного матрикса и обеспечении функционирования органов и тканей [12].

Установлено, что наличие аллельного варианта 5A связано с коронарными событиями, внутрисерпной аневризмой и аневризмой брюшного отдела аорты, окклюзионными заболеваниями периферических артерий. Во всех указанных случаях скорость дегградации внеклеточного матрикса повышена. Наряду с этим аллельный вариант 6A статистически значимо более часто встречается при утолщении интима-медиа сонных артерий, прогрессировании ишемической болезни сердца, рестенозе после баллонной ангиопластики, развитии атеросклероза и пр. В этом случае отмечают накопление соединительной ткани и рассматривают процесс как профибротический [13].

На основании имеющихся научных данных в рамках настоящего исследования мы предположили, что: наличие аллельного варианта 6A (rs35068180 гена *MMP-3*) и опосредованное этим накопление белков внеклеточного матрикса может быть сопряжено с кардиотоксическим эффектом на фоне повреждения миокарда доксорубином; данный

Таблица 2

Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов, для генотипирования rs35068180 (5A/6A) гена *MMP-3*, rs2232228 гена *HAS3*, rs8187710 гена *ABCC2*

Код	Последовательность	Мод.5'	Мод.3'
Rs8180_F	ACTAGTATTCTATGGTTCTCCATTCCTTTGA	—	—
Rs8180_R	TCAATGTGGCCAAATATTTTCCTGTA	—	—
Rs8180_5A	A[LNA+C][LNA+A][LNA+T][LNA+G][LNA+G]TTTTTCCCC	FAM	BHQ1
Rs8180_6A	A[LNA+C][LNA+A][LNA+T][LNA+G][LNA+G]TTTTTCCCC	HEX	BHQ1
Rs2228_F	TCGGTGGCACTGTGCAT	—	—
Rs2228_R	TGAGGTCAGGAAGGAGATG	—	—
Rs2228_a	TGCCGCaTACCAGGAGGACC	FAM	BHQ1
Rs2228_g	TGCCGCgTACCAGGAGGAC	HEX	BHQ1
Rs7710_F	TTCTTGTTCAGGTAATGG	—	—
Rs7710_R	AGGGTCCAGGGATTTGTAGC	—	—
Rs7710_g	GAAGATTATAGAGTgCGGCAGCC	FAM	BHQ1
Rs7710_a	gGAAGATTATAGAGTaCGGCAGCC	HEX	BHQ1

**Сокращения:** Rs — уникальный номер полиморфного варианта генома человека, FAM — карбоксифлуоресцеин, флуоресцентный краситель (500/520 нм), HEX — гексахлорофлуоресцеин, флуоресцентный краситель (540/560 нм), Мод.5' — модификация у атома углерода C5 углеводной части нуклеотида, Мод.3' — модификация у атома углерода C3 углеводной части нуклеотида, BHQ1 — Black Hole Quencher 1, коммерческое название гасителя флуоресценции 2-[N-(2-гидроксипропил)-4-[[2-метокси-5-метил-4-[(4-метил-2-нитрофенил)диазенил]фенил]диазенил]анилино]этанол, LNA — замкнутая нуклеиновая кислота.

полиморфизм обладает высоким потенциалом в качестве молекулярно-генетического предиктора развития КТ. Наряду с этим интерес может представлять оценка полиморфного статуса rs2232228 гена *HAS3* и rs8187710 гена *ABCC2*, поскольку установлена их роль в процессах развития КТ, но исследования посвящены преимущественно осложнениям КТ спустя  $\geq 12$  мес. после окончания адьювантной химиотерапии (ХТ).

Цель: оценить взаимосвязь полиморфных вариантов rs2232228 гена *HAS3*, rs8187710 гена *ABCC2*, rs35068180 гена *MMP-3* с развитием кардиотоксического эффекта после окончания ХТ у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы.

**Материал и методы**

В исследование включено 100 пациентов, проходивших лечение на базе учреждения здравоохранения "Гродненская университетская клиника" (Гродно, Беларусь). Исследование одобрено комитетом по этике Учреждения здравоохранения "Гродненская университетская клиника", протокол № 26 от 09.10.2020г. Данные о пациентах представлены в таблице 1.

Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 59 от 06.06.2017; клинического протокола "Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований" (приказ № 60 от 06.07.2018, МЗ РБ). В исследование включены пациенты с впервые диагностированным раком

молочной железы (РМЖ) старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие. Критерии исключения: неспособность дать информированное согласие; терапия препаратами не антрациклинового ряда; структурные изменения миокарда; острые реакции на ХТ. Критерии включения: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I-III стадии (T0-4N0-3M0); подтипы люминальный А, люминальный В, HER2-отрицательный; тройной негативный рак. В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначают только в виде комбинированной терапии, и только эта комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. Поэтому в настоящем исследовании оценивали КТ у пациентов, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АСx4 и АСx6): антрациклин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Часть пациентов после окончания ХТ по схеме АСx4, получали вторую часть адьювантной программы ХТ, включая таксаны.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате GE Vivid E95 с измерением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона и оценку динамики глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) ЛЖ методом speckle tracking эхокардиографии (ЭхоКГ). КТ оценивали в течение 7-21 дня после окончания всех курсов ХТ. Диапазон обусловлен логистическими ограничениями в силу проведения лечения амбулаторно. Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021г по диагностике и ле-

Таблица 3

## Динамика показателей GLS и ФВ ЛЖ у пациентов в общей группе, подгруппах КТ+ и КТ-

Показатель	До ХТ, медиана	После ХТ, медиана	p	КТ+		p	КТ-		p
				До ХТ, медиана	После ХТ, медиана		До ХТ, медиана	После ХТ, медиана	
GLS, %	20,4 (18,6;21,7)	19,3 (17,7;21,5)	<0,001	20,2 (18,1;20,9)	15,8 (15;17,6)	<0,001	20,35 (18,8;22,0)	20,3 (18,8;21,8)	0,060
ФВ ЛЖ, %	68 (65;71)	65 (62;70)	0,005	68 (62,5;72)	66 (61,7;69)	0,306	68 (65;71)	65 (62;70)	0,004

**Сокращения:** КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — адьювантная химиотерапия, GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (global longitudinal strain), p — уровень значимости (p<0,05).

чению хронической сердечной недостаточности; опубликованного консолидированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой КТ 2022г, в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение GLS >15% относительно исходных значений. Также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВ ЛЖ >10% от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50%), снижение GLS >12% относительно исходных значений). В соответствии с этим пациенты разделены на подгруппы с КТ (КТ+) и без КТ (КТ-).

Взятие образцов крови пациентов осуществлялось в стерильные пробирки, содержащие антикоагулянт (этилендиаминтетрауксусная кислота). Выделение общей фракции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили согласно инструкции производителя набора реагентов "ДНК-Экстран-1" (Закрытое акционерное общество "Синтол", Российская Федерация). Каждый образец ДНК генотипировали методом аллельной дискриминации однонуклеотидных замен с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Дизайн олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов, а также все манипуляции с нуклеотидными последовательностями проводили с использованием Ugene v.47.0 (Unipro, Российская Федерация) и встроенного алгоритма Primer3. Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице 2.

Генотипирование проводили с использованием реагентов производства Общества с дополнительной ответственностью "Праймтех", Беларусь, с соблюдением следующих требований: конечный объем реакционной смеси (в пробирке), включающей все компоненты для проведения ПЦР-РВ, а также ДНК-матрицу — 25 мкл; концентрация ионов магния в реакционной смеси 2 ммоль/л; концентрация дНТФ (дезонуклеотидтрифосфат) в реакционной смеси 0,2 ммоль/л каждого (дА, дТ, дЦ и дГ); количество

термостабильной Taq ДНК-полимеразы 1,25 единицы активности (ед.); количество ДНК-матрицы 50-500 нг/реакцию; количество каждого олигонуклеотида, включая зонды для ПЦР-РВ 10 пмоль/реакцию (концентрация 400 нмоль/л). Режим термоциклирования: первичная денатурация +95° С — 2 мин; циклирование (50 циклов): денатурация +95° С — 5 сек, отжиг 58° С 10 сек, элонгация +72° С — 20 сек. Детекция по каналам FAM (карбоксифлуоресцеин, флуоресцентный краситель (500/520 нм)) и HEX (гексахлорофлуоресцеин, флуоресцентный краситель (540/560 нм)) в конце каждого цикла.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы SPSS Statistics 27 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% (p<0,05) [14]. Различия между исследуемыми показателями оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера. Факторный анализ проводили с использованием метода главных компонент. Метод вращения — Варимакс. Критерий Кайзера-Мейера-Олкина (КМО) — >0,500.

Исследование выполнено в рамках задания программы — 3.57 Государственной программы научных исследований "Трансляционная медицина", подпрограммы 4.3 "Инновационные технологии клинической медицины" 2023-2025гг (взятие образцов биологического материала, выделение общей фракции ДНК, молекулярно-генетический анализ статуса полиморфного варианта гена *MMP-3*).

### Результаты

В таблице 3 приведены данные о динамике показателей ФВ ЛЖ и GLS в исследуемой выборке (n=100). В подгруппе КТ+ зарегистрировано статистически значимое снижение относительного изменения GLS в %.

Распределение частот встречаемости генотипов и аллельных вариантов генов-мишеней для подгрупп КТ+ и КТ- представлено в таблице 4.

Наличие или отсутствие статистически значимых различий соответствовало результатам факторного анализа, проведенного для молекулярно-

Таблица 4

Частоты встречаемости генотипов и аллельных вариантов rs35068180 (5A/6A) гена *MMP-3*, rs2232228 гена *HAS3*, rs8187710 гена *ABCC2* у пациентов

Показатель (генотип, аллель)	Подгруппа		Уровень значимости различий	ОШ (95% ДИ)
	КТ+	КТ-		
<b><i>MMP-3</i> (rs35068180), n=100</b>				
5A/5A	7/20 (35,0%)	41/80 (51,3%)	p>0,05	—
5A/6A	2/20 (10,0%)	13/80 (16,2%)	p>0,05	—
6A/6A	11/20 (55,0%)	26/80 (32,5%)	p<0,05	2,53 (0,93;6,88)
5A	16/40 (40,0%)	95/160 (53,4%)	p<0,05	0,45 (0,22;0,92)
6A	24/40 (60,0%)	65/160 (40,6%)	p<0,05	2,19 (1,08;4,44)
<b><i>HAS3</i> (rs2232228), n=96</b>				
AA	12/18 (66,7%)	29/78 (37,2%)	p<0,05	3,37 (1,15;9,97)
AG	2/18 (11,1%)	27/78 (34,6%)	p<0,05	0,24 (0,05;1,10)
GG	4/18 (22,2%)	22/78 (28,2%)	p>0,05	—
A	26/36 (72,2%)	85/156 (54,5%)	p<0,05	2,17 (0,98;4,80)
G	10/36 (27,8%)	71/156 (45,5%)	p<0,05	0,46 (0,21;1,02)
<b><i>ABCC2</i> (rs8187710), n=98</b>				
GG	18/18 (100,0%)	69/78 (84,6%)	p>0,05	—
GA	0/18 (0,0%)	7/78 (9,0%)	p>0,05	—
AA	0/18 (0,0%)	2/78 (2,6%)	p>0,05	—
G	36/36 (100,0%)	145/156 (92,9%)	p>0,05	—
A	0/36 (0,0%)	11/156 (7,1%)	p>0,05	—

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, ОШ — отношение шансов.

генетических, лабораторных (биохимические) и ЭхоКГ показателей. Генотип 6A/6A rs35068180 гена *MMP-3* был сгруппирован — КМО =0,502 (p<0,001) в один фактор с показателем КТ (здесь и далее относительное снижение GLS в % согласно рекомендациям, 12% и 15%). Та же тенденция выявлена и для аллельного варианта 6A при значениях критерия КМО =0,492. Для генотипа AA rs2232228 гена *HAS3* — КМО =0,503 (p<0,001) при этом аллельный вариант A не был сгруппирован с показателем КТ. Как генотип AA, так и аллельный вариант A rs8187710 гена *ABCC2* были сгруппированы в один фактор с показателем КТ, однако значение КМО =0,493 было ниже порогового.

**Обсуждение**

Известно, что механизм действия доксорубина реализуется в нескольких направлениях. Одним из наиболее важных является инициация свободнорадикальных процессов, затрагивающих как клеточные мембраны, так и мембранные органеллы, такие как митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядро. Поскольку уровень активности антиоксидантных систем в миокарде не является высоким, миокард страдает от чрезмерно эффективного воздействия доксорубина. С этим связан стремительный рост числа кардиомиоцитов, переходящих в состояние апоптоза и некроза. На фоне этого изменяется фенотип тка-

невых макрофагов и реализуется эскалация воспаления. В ряде случаев эти процессы стимулируют выработку белка MMP-3, который, в свою очередь, активирует транскрипцию *MMP-2*, *MMP-9* и других металлопротеиназ [15].

Снижение активности систем выведения доксорубина из клетки (*ABCC1*, *ABCC2*) и производства антиоксидантов (*HAS3* и др.) может в значительной степени усугубить кардиотоксический эффект, а также способствовать развитию таких его осложнений, как дилатационная кардиомиопатия и позднее сердечная недостаточность — одна из главных причин смерти онкологических пациентов не от основного заболевания [16]. Важно отметить, что в рамках нашего исследования действительно патогенный аллель A и генотип AA rs2232228 гена *HAS3* статистически значимо чаще встречались в подгруппе КТ+, что можно объяснить более низким уровнем соответствующего фермента — гиалуронан-синтазы и как следствие снижение уровня вырабатываемого ей гиалуронана в цитоплазме и внеклеточном пространстве. Это, в свою очередь, снижает защитный потенциал антиоксидантных систем. В то же время ни у одного пациента в подгруппе КТ+ не удалось выявить наличие патогенного аллельного варианта A и генотипа AA белка rs8187710 гена *ABCC2*. С одной стороны, для Европейской популяции характерна низкая встречаемость этого аллельного варианта

(5-10%, чаще 6%). Однако в ряде исследований показана его роль как предиктора развития КТ при использовании сравнительно высоких суммарных доз антрациклинов [17]. В нашем случае суммарная доза в 240 или 360 мг/м<sup>2</sup> считается низкой, что может обуславливать отсутствие взаимосвязи низкой активности АВСС2 с развитием КТ.

Взаимосвязь между уровнем мРНК гена *MMP-3* и статусом полиморфного варианта rs35068180 последовательности его промоторной области обоснована и подтверждена в ряде исследований. Наличие аллельного варианта 5А снижает сродство ингибиторов транскрипции к промотору, что позволяет более эффективно нарабатывать мРНК. При этом важную роль играет провоспалительный профиль микроокружения, выступающий в качестве индуктора экспрессии *MMP-3* в клетках. Аналогично этому происходит индукция транскрипции гена *MMP-3* и в случае наличия аллельного варианта 6А, за исключением того, что сродство ингибиторов к промоторной области в несколько раз сильнее. Это затрудняет организацию транскрипционного комплекса и уменьшает конечное количество синтезируемых копий мРНК [18].

В ходе токсического повреждения печени, легких и сердечной мышцы, создаются условия, опосредующие индукцию *MMP-3* с целью запуска ряда компенсаторных механизмов. Установлено, что генотип 5А/5А при этом статистически значимо чаще встречается в случае систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, заболеваниях коронарных артерий, инфаркте миокарда. Повышение уровня мРНК *MMP-3* у носителей аллельного варианта 5А приводит к увеличению скорости распада белков внеклеточного матрикса не только за счет активности соответствующего белка (*MMP-3*), но и за счет высокой интенсивности активации транскрипции других металлопротеиназ. Это выражается в нарушении соотношения белков внеклеточного матрикса, общем снижении их количества, изменении структуры и функции миокарда. Исследования показывают, что генотип 6А/6А наоборот может способствовать снижению скорости активации белков семейства металлопротеиназ, зависимых от *MMP-3*, и как следствие накоплению белков внеклеточного матрикса, что также нарушает структуру и функцию миокарда, стимулируя развития фиброза [19].

В 2007г группа исследователей из Китая — Tang L-J, et al. показала, что генотип 5А/6А rs35068180 гена *MMP-3* статистически значимо встречается в группе пациентов с установленным диагнозом идиопатическая дилатационная кардиомиопатия. Они определили такой генотип как фактор увеличивающий риск развития дилатационной кардиомиопатии в течение жизни — показатель отношения рисков составил 2,718 (95% доверительный интервал: 1,454-5,081) [20].

Позже группа российских авторов — Копьева К. В. и др. (2023) установили, что генотип 5А/5А изучаемого полиморфизма гена *MMP-3* статистически значимо более часто встречается у онкологических пациентов с установленным диагнозом РМЖ на фоне развития признаков КТ опосредованной терапией препаратами антрациклинового ряда по сравнению с пациентами без КТ. Данный полиморфизм рассматривался авторами как предиктор развития КТ спустя 12 мес. после окончания ХТ антрациклинами [21]. В работе Черняк С. В. и др. (2023) много внимания уделяется вопросам профилактики ранней КТ при лечении РМЖ препаратами антрациклинового ряда [22]. В связи с этим важным аспектом профилактики развития кардиотоксического эффекта препаратов является поиск молекулярно-генетических предикторов, способствующих выявлению пациентов, попадающих в зону повышенного риска.

**Ограничения исследования:** а) не учитывается факт того, что пациенты, получившие суммарную дозу доксорубина 240 мг/м<sup>2</sup>, прошли ЭхоКГ после окончания адьювантной терапии доксорубином раньше, чем пациенты, получившие суммарную дозу 360 мг/м<sup>2</sup>, различается временной интервал между ЭхоКГ до и после терапии; б) сравнительно небольшой объем выборки, количество пациентов в подгруппе КТ+ <20; в) отсутствие данных о статусе метилирования промоторной области гена *MMP-3*.

**Перспективы дальнейших исследований:** а) расширение перечня полиморфных вариантов генов, вовлекаемых в процессы ремоделирования миокарда и формирования ниши для дифференцировки фибробластов; б) увеличение сроков наблюдения до 12, 24, 36 мес. после окончания ХТ; в) увеличение объема выборки; г) наряду с установлением полиморфного статуса генов-мишеней, получение данных о статусе метилирования их промоторной области.

### Заключение

В рамках нашего исследования установлено, что генотип 6А/6А, аллельный вариант 6А rs35068180 гена *MMP-3*, генотип АА и аллельный вариант А rs2232228 гена *HAS3* могут рассматриваться как предикторы развития ранней КТ на этапе после окончания ХТ у пациентов с диагнозом РМЖ, получающих лечение доксорубином.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках задания программы — 3.57 Государственной программы научных исследований "Трансляционная медицина", подпрограммы 4.3 "Инновационные технологии клинической медицины" 2023-2025гг (взятие образцов биологического материала, выделение общей фракции ДНК, молекулярно-генетический анализ статуса полиморфного варианта гена *MMP-3*).

## Литература/References

- Tantawy M, Pamittan FG, Singh S, et al. Epigenetic Changes Associated With Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Clin Transl Sci*. 2021;14(1):36-46. doi:10.1111/cts.12857.
- Abrahams C, Woudberg NJ, Lecour S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: targeting high-density lipoproteins to limit the damage? *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):85. doi:10.1186/s12944-022-01694-y.
- Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111708. doi:10.1016/j.biopha.2021.111708.
- Siemens A, Rassekh SR, Ross CJ, et al. Development of a Dose-Adjusted Polygenic Risk Model for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Ther Drug Monit*. 2023;45(3):337-44. doi:10.1097/FTD.0000000000001077.
- Kuang Z, Wu J, Tan Y, et al. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Biomolecules*. 2023;13(3):568. doi:10.3390/biom13030568.
- Magdy T, Burmeister BT, Burrige PW. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing? *Pharmacol Ther*. 2016;168:113-25. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.09.009.
- Kuzheleva EA, Garganeeva AA, Tukish OV, et al. A review of potential predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity from the perspective of the pathogenesis of the disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):19-28. (In Russ.) Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В. и др. Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):19-28. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28.
- Yang X, Li G, Guan M, et al. Potential Gene Association Studies of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;4:8:651269. doi:10.3389/fcvm.2021.651269.
- Shi S, Chen Y, Luo Z, et al. Role of oxidative stress and inflammation-related signaling pathways in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cell Commun Signal*. 2023;14:21(1):61. doi:10.1186/s12964-023-01077-5.
- Wang X, Liu W, Sun CL, et al. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2014;32:647-53. doi:10.1200/JCO.2013.50.3557.
- Al-Otaibi TK, Weitzman B, Tahir UA, et al. Genetics of Anthracycline-Associated Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;21:9:867873. doi:10.3389/fcvm.2022.867873.
- Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase 3 and 9 as genetic biomarkers for the occurrence of cardiovascular complications in coronary artery disease: a prospective cohort study. *Mol Biol Rep*. 2022;49(10):9171-9. doi:10.1007/s11033-022-07742-1.
- Munhoz FBA, Godoy-Santos AL, Santos MCLG. MMP-3 polymorphism: Genetic marker in pathological processes (Review). *Mol Med Rep*. 2010;3(5):735-40. doi:10.3892/mmr.2010.340.
- Petrova EB, Popel ON, Shishko ON, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis of the precerebral arteries in asymptomatic individuals with subclinical hypothyroidism. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(3):333-43. (In Russ.) Петрова Е.Б., Попель О.Н., Шишко О.Н. и др. Дислипидемия и атеросклероз прецеребральных артерий у бессимптомных лиц с субклиническим гипотиреозом. *Кардиология в Беларуси*. 2023;15(3):333-43. doi:10.34883/Pl.2023.15.3.004.
- Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity — are we about to clear this hurdle? *Eur J Cancer*. 2023;185:94-104. doi:10.1016/j.ejca.2023.02.019.
- Wang Z, Fan Z, Yang L, et al. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors. *Front Cardiovasc Med*. 2023;25:10:1014400. doi:10.3389/fcvm.2023.1014400.
- Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate Gene Association Studies of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):39. doi:10.1038/s41598-017-00075-1.
- Huang XY, Han LY, Huang XD, et al. Association of Matrix Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-3 Gene Variants with Ischemic Stroke and Its Subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(2):368-75. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.034.
- Djuric T, Kuveljic J, Djordjevic A, et al. Association of MMP1 and MMP3 haplotypes with myocardial infarction and echocardiographic parameters of the left ventricle. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(9):e2022. doi:10.1002/mgg3.2022.
- Tang LJ, Chen XF, Zhu M, et al. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Clin Biochem*. 2007;40(18):1427-30. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.09.013.
- Kopteva KV, Grakov EV, Shilov SN, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: the role of genetic predictors. *Kardiologija*. 2023;63(4):22-8. (In Russ.) Копьева К.В., Граков Е.В., Шилов С.Н. и др. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: роль генетических предикторов. *Кардиология*. 2023;63(4):22-8. doi:10.18087/cardio.2023.4.n1946.
- Chernyak SV, Kovsh EV, Sevruc TV, et al. Prevention of early cardiotoxicity in the systemic treatment of resectable breast cancer. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(2):193-203. (In Russ.) Черняк С.В., Ковш Е.В., Севрук Т.В. и др. Профилактика ранней кардиотоксичности при системном лечении резектабельного рака молочной железы. *Кардиология в Беларуси*. 2023;15(2):193-203. doi:10.34883/Pl.2023.15.2.003.

## Клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*

Ким З. Ф.<sup>1,2</sup>, Галявич А. С.<sup>1</sup>, Садыкова Д. И.<sup>1,3</sup>, Нуриева Л. М.<sup>1,2</sup>, Ким Е. С.<sup>2</sup>

**Цель.** Проанализировать клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*, а также прогностическое значение основных составляющих шкалы DLCN в приложении к носительству *APOB* или *LDLR*.

**Материал и методы.** В исследование было включено 1233 пациента амбулаторного приема врача липидного кабинета. Образцы биоматериала 421 пациента с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) для выявления носительства генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией (СГХ) — *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, а также полиморфизма гена *APOE*. Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики.

**Результаты.** Согласно полученным данным, наиболее значимыми для прогноза вероятности идентификации носительства патогенных мутаций *LDLR* являются уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в семейном анамнезе, а также перенесенное коронарное шунтирование. Для верификации носительства патогенных мутаций *APOB* более значимыми оказались уровень ХС-ЛНП, острое нарушение мозгового кровообращения или ИБС в семейном анамнезе, липоидные дуги роговиц. При скрининге пациентов-потенциальных носителей СГХ с помощью шкалы DLCN или S.Broom возможна недооценка вероятности СГХ в связи с несоответствием критериев шкалы прогностическому вкладу клинических или анамнестических данных. Данные шкалы не учитывают эстрогеновый фон женщин-потенциальных носительниц СГХ.

**Заключение.** Таким образом, диагностические критерии для выявления потенциальной СГХ различны для разных групп пациентов; их диагностическая значимость зависит от пола, а у женщин также от репродуктивного статуса. Лишь часть критериев шкал DLCN и S.Broom могут быть применимы для оценки вероятности СГХ, и в большей степени для носительства *LDLR*, но не *APOB*.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; <sup>2</sup>ГАУЗ Городская клиническая больница № 7 им. М. Н. Садыкова, Казань; <sup>3</sup>ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия.

Ким З. Ф.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней; зам. главного врача по медицинской части; главный внештатный кардиолог Минздрава Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС; главный внештатный кардиолог Минздрава России в ПФО, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Садыкова Д. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии; главный внештатный детский кардиолог Минздрава России в ПФО и Республики Татарстан, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Нуриева Л. М. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-1762-9492, Ким Е. С. — администратор кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-6997-6488.

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

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

Рукопись получена 07.11.2023

Рецензия получена 20.11.2023

Принята к публикации 21.11.2023



**Для цитирования:** Ким З. Ф., Галявич А. С., Садыкова Д. И., Нуриева Л. М., Ким Е. С. Клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5686. doi:10.15829/1560-4071-2024-5686. EDN ATCQDY

## Clinical characteristics of carriers of pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations

Kim Z. F.<sup>1,2</sup>, Galyavich A. S.<sup>1</sup>, Sadykova D. I.<sup>1,3</sup>, Nurieva L. M.<sup>1,2</sup>, Kim E. S.<sup>2</sup>

**Aim.** To analyze the clinical characteristics of carriers of pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations, as well as the prognostic value of Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) as applied to carriage of *APOB* or *LDLR*.

**Material and methods.** The study included 1233 outpatient lipid clinic patients. Biomaterial samples from 421 patients with the hereditary dyslipidemia were studied using Next Generation Sequencing (NGS) to identify carriage of familial hypercholesterolemia (FH)-associated genes (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), as well as polymorphism of the *APOE* gene. Statistical processing was performed using descriptive statistics methods.

**Results.** According to the data obtained, the most significant predictors of pathogenic *LDLR* mutations are the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), family history of coronary artery disease (CAD), and previous coronary artery bypass grafting. The level of LDL-C, family history of cerebrovascular accident or CAD, and arcus senilis were more significant for verifying the carriage of pathogenic *APOB* mutations. Using screening potential carriers of FH using the DLCN or Simon-Broome diagnostic criteria, the probability of FH may be underestimated due to the discrepancy between the scale criteria and the prognostic contribution of clinical or anamnestic data. These scales do not take into account the estrogen status of potential female carriers of FH.

**Conclusion.** Thus, diagnostic criteria for identifying potential FH vary among different patient groups. Their diagnostic significance depends on sex, and in women, on reproductive status. Only part of DLCN and Simon-Broome criteria can be applied to assess the FH likelihood, and to a greater extent for carriage of *LDLR*, but not *APOB*.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, cerebrovascular accident.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan; <sup>2</sup>Sadykov City Clinical Hospital № 7, Kazan; <sup>3</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia.

Kim Z. F.\* ORCID: 0000-0003-4240-3329, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sadykova D. I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Nurieva L. M. ORCID: 0000-0002-1762-9492, Kim E. S. ORCID: 0000-0002-6997-6488.

\*Corresponding author: profz@yandex.ru

Received: 07.11.2023 Revision Received: 20.11.2023 Accepted: 21.11.2023

Russian Journal of Cardiology. 2024;29(1):5686. doi:10.15829/1560-4071-2024-5686. EDN ATCQDY

For citation: Kim Z.F., Galyavich A.S., Sadykova D.I., Nurieva L.M., Kim E.S. Clinical characteristics of carriers of pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations.

## Ключевые моменты

- Одним из факторов преждевременного развития и прогрессирующего течения атеросклероза является семейная гиперхолестеринемия (СГХ).
- Наиболее значимыми для прогноза вероятности идентификации носительства патогенных мутаций *LDLR* являются уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в семейном анамнезе, а также перенесенное коронарное шунтирование, для носительства патогенных мутаций *APOB* — уровень ХС-ЛНП, острое нарушение мозгового кровообращения или ИБС в семейном анамнезе, липоидные дуги роговиц.
- Диагностические критерии для выявления потенциальной СГХ различны для разных групп пациентов; их диагностическая значимость зависит от пола, а у женщин — от репродуктивного статуса.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) — наиболее частые причины инвалидизации и смертности населения. Одним из факторов преждевременного развития и прогрессирующего течения атеросклероза является семейная гиперхолестеринемия (СГХ) [1]. Распространенность гетерозиготной СГХ в мире составляет 1:173 [2] — 1:250 человек [3]. Ведущая роль в патогенезе СГХ отводится патогенным мутациям в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9* [4].

Для выявления потенциальных пациентов с СГХ были разработаны клинические шкалы: критерии Голландской сети липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN), критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) (Великобритания). Британские критерии помогают клиницистам диагностировать СГХ с различным уровнем достоверности, варьирующимся от "определенного" или "вероятного", а по голландским критериям от "определенного", "вероятного" до "возможного" [5]. Обе шкалы диагностических критериев основаны на клинических симптомах и анамнестических данных, которые развиваются только после длительного воздействия очень высоких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП).

## Key messages

- One of the factors of premature and progressive course of atherosclerosis is familial hypercholesterolemia (FH).
- The most significant predictors of carrying pathogenic *LDLR* mutations are the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), family history of coronary artery disease (CAD), as well as previous coronary bypass surgery; pathogenic *APOB* mutations — LDL-C, family history of cerebrovascular accident or CAD, arcus senilis.
- Diagnostic criteria for potential FH vary among different patient groups. Their diagnostic significance depends on sex, and in women, on reproductive status.

Цель: проанализировать клинические характеристики носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB*, а также прогностическое значение основных составляющих шкалы DLCN в приложении к носительству *APOB* или *LDLR*.

## Материал и методы

В исследование было включено 1233 пациента амбулаторного приема врача липидного кабинета.

Показания к направлению к врачу-липидологу: семейная история внезапной сердечной смерти или раннего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), индивидуальное раннее ССЗ, выраженные (общий холестерин (ОХС) >7,5 ммоль/л, ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л) или рефрактерные к лечению нарушения липидного обмена.

Обследование пациентов с дислипидемией включало осмотр врачом-кардиологом-липидологом с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, вероятности СГХ по шкале S.Broom и DLCN [6]. Всем пациентам проводили биохимический анализ крови, оценку тиреоидного статуса, гликированного гемоглобина, экстракраниальное дуплексное сканирование, по показаниям — эхокардиографию. Коррекцию дислипидемии проводили согласно действующим клиническим рекомендациям [6, 7].

Исследование проведено в рамках реализации проекта "Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у пациентов трудоспособного возраста

**Таблица 1**  
**Прогностически значимые предикторы вероятности выявления носительства СГХ-ассоциированных мутаций генов у пациентов с дислипидемией**

<i>LDLR</i>	<i>APOB</i>
Предикторы, увеличивающие вероятность/коэффициент увеличения	
Коронарное шунтирование/9,373	Липоидные дуги роговицы/2,761
ИБС в семейном анамнезе/3,105	ИБС в семейном анамнезе/2,338
ОХС/1,269	ХС-ЛНП/1,458
ХС-ЛНП/1,514	ОНМК в семейной анамнезе/3,690
	Мужской пол/3,169

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

и членов их семей с целью снижения смертности от болезни системы кровообращения". Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 9 декабря 2019г).

Образцы биоматериала 421 пациента с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) для выявления носительства генов, ассоциированных с СГХ (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), а также полиморфизма гена *APOE*. Исследование проведено в лаборатории Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета. Биоинформатический анализ данных проводился в лаборатории Health in Code, Испания. Генетические варианты описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society<sup>1</sup>, при интерпретации результатов использовали данные базы ClinVar<sup>2</sup>.

Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики. При непараметрическом распределении данные были выражены в виде  $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ ), где  $Me$  — медиана,  $Q1$  — 25% квартиль,  $Q3$  — 75% квартиль. При проведении статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп по одному количественному признаку, при сравнении качественных данных применяли  $\chi^2$  и точный критерий Фишера, отношения шансов и относительный риск). За критерий значимости была взята  $p < 0,05$ . Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При оценке липидного профиля пациентов наблюдалось непараметрическое распределение данных.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.3.1.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия).

### Результаты и обсуждение

Общая численность группы 1233 пациента от 22 до 72 лет: 777 женщин и 456 мужчин (63% и 37%, соответственно), средний возраст  $58,49 \pm 9,48$ .

Патогенные мутации в генах, ассоциированные с СГХ, выявлены у 148 пациентов: *LDLR* — у 84, *APOB* — у 36. Для пациентов-носителей патогенных мутаций *LDLR* и *APOB* разработаны прогностические модели определения вероятности генетической верификации СГХ в зависимости от комплекса клинических, анамнестических и лабораторных данных. Полученные регрессионные модели явились статистически значимыми ( $p < 0,001$ , табл. 1).

В связи с полученными данными (табл. 1), а также продемонстрированной прогностической значимостью менопаузы у женщин с нарушениями липидного обмена [8], для дальнейшего анализа мы распределили всех пациентов на три подгруппы: мужчины, женщины до наступления менопаузы, женщины в менопаузе.

Основные характеристики трех подгрупп пациентов-носителей патогенной мутации *LDLR* приведены в таблице 2.

Мужчины-носители *LDLR* были достоверно моложе, чем неносители ( $46 \pm 9$  (43-49) vs  $50 \pm 12$  (49-51),  $p = 0,014$ ), с более высоким уровнем ОХС ( $9$  (8-11) vs  $7$  (6-8),  $p < 0,001$ ), ХС-ЛНП ( $6$  (5-8) vs  $5$  (4-5),  $p < 0,001$ ), холестерина не-липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП) ( $8$  (6-9) vs  $6$  (5-7),  $p < 0,001$ ). Пациенты этой группы в 6,684 раза чаще, по сравнению с мужчинами-неносителями, переносили коронарное шунтирование (95% доверительный интервал (ДИ): 3,041-14,688). В семейном анамнезе пациентов-носителей в 4,696 раза чаще, чем у мужчин-неносителей, были указания на ишемическую болезнь сердца (ИБС) (95% ДИ: 2,383-9,254). Также группы достоверно различались по среднему количеству баллов DLCN:  $4$  (1-7) vs  $1$  (0-4) ( $p < 0,001$ ).

Менструирующие женщины-носители патогенной мутации *LDLR* и менструирующие женщины-носители достоверно отличались по среднему уровню ОХС ( $9 \pm 2$  (8-10) vs  $7 \pm 2$  (7-8),  $p < 0,001$ ), ХС-ЛНП ( $6$  (5-6) vs  $5$  (4-5),  $p < 0,001$ ), ХС-нЛВП ( $7 \pm 2$  (7-8) vs  $6 \pm 2$  (6-6),  $p < 0,001$ ). Пациенток с ИБС в семейном анамнезе было в 2,844 раза больше, чем в группе неносителей (95% ДИ: 1,050-7,701). Суммарное количество баллов по шкале DLCN у носительниц составило  $5$  (4-7), тогда как у неносительниц —  $2$  (0-4) ( $p < 0,001$ ).

<sup>1</sup> The Human Genome Variation Society. <http://www.hgvs.org> (06.11.2023).

<sup>2</sup> ClinVar. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> (06.11.2023).

Таблица 2

Характеристики пациентов-носителей патогенных мутаций *LDLR*

Показатель	Мужчины (n=46)	Менструлирующие женщины (n=21)	Женщины в менопаузе (n=17)
Средний возраст, лет Me (Q1-Q3)	46 (43-49)*	39 (32-44)	57 (54-63)
Показатели липидного обмена, ммоль/л, Me (Q1-Q3)			
ОХС, ммоль/л	9 (8-11)*	9 (8-10)*	10 (7-13)*
ХС-ЛНП, ммоль/л	6 (5-8)*	6 (5-6)*	7 (5-8)*
ТГ, ммоль/л	1 (1-2)	1 (1-1)	2 (1-2)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)
ХС-нелВП, ммоль/л	8 (6-9)*	7 (7-8)*	8 (6-11)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1-Q3)	26 (24-27)	22 (21-26)	27 (24-29)
ГБ, абс. (%)	8 (17,4)	1 (4,8)	3 (17,7)
АС БЦА, абс. (%)	29 (63,0)	9 (42,9)	12 (70,6)
ИБС, абс. (%):	14 (30,4)	1 (4,8)	3 (17,7)
ОИМ, абс. (%)	9 (19,6)	0 (0,00)	3 (17,7)*
Стентирование, абс. (%)	6 (13,0)	0 (0,00)	0 (0,00)
КШ, абс. (%)	12 (26,1)*	0 (0,00)	1 (5,9)
ОНМК, абс. (%)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,00)
СД, абс. (%)	1 (2,2)	1 (4,8)	3 (17,7)
ИБС в семейном анамнезе, абс. (%)	19 (41,3)*	11 (52,4)*	8 (47,1)*
ОНМК в семейном анамнезе, абс. (%)	7 (15,2)	4 (19,1)	3 (17,7)
Ксантомы, абс. (%)	3 (6,5)	0 (0,00)	3 (17,7)*
Ксантелазмы, абс. (%)	4 (8,7)	0 (0,00)	1 (5,9)
Липоидные дуги, абс. (%)	1 (2,2)	1 (4,8)	2 (11,8)
DLCN**, баллы, Me (Q1-Q3)	4 (1-7)*	5 (4-7)*	8 (6-12)*

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы (p<0,05), \*\* — >8 баллов (DLCN) — определенный диагноз СГХ, 6-8 баллов — вероятный, 3-5 баллов — возможный, <3 баллов — маловероятный.

**Сокращения:** АС БЦА — атеросклероз брахиоцефальных артерий, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

У женщин-носителей *LDLR*, находящихся в менопаузе, достоверно выше средний уровень ОХС (10 (7-13) vs 8 (7-9), p=0,009), ХС-ЛНП (7±3 (5-8) vs 5±1 (5-5), p=0,017), ХС-нелВП (8 (6-11) vs 6 (5-7), p=0,012). Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в группе носителей встречался в 4,884 раза чаще, чем в группе неносителей (95% ДИ: 1,270-18,782). В 5,317 раза чаще пациентки-носители указывали на ИБС в семейном анамнезе (чаще чем пациентки-неносители, 95% ДИ: 1,796-15,744). Достоверно чаще (в 6,030 раза) у пациенток с верифицированным носительством патогенной мутации гена *LDLR* были диагностированы ксантомы (по сравнению с пациентками без *LDLR*, 95% ДИ: 1,546-23,523). Суммарное количество баллов по шкале DLCN у носительниц патогенной мутации составило 8 (6-12), тогда как у пациенток-неносительниц — 2 (0-4), p<0,001.

Характеристики носителей патогенных мутаций *APOB*, ассоциированных с СГХ, представлены в таблице 3.

У мужчин-носителей патогенных мутаций *APOB* достоверно выше уровень ОХС (8 (7-8) vs 8 (6-8), p=0,045), уровень ХС-ЛНП (5 (4-6) vs 5 (5-6),

p=0,003), ХС-нелВП (7 (6-7) vs 6 (5-7), p=0,040). ИБС диагностирована в 3,187 раза чаще в группе носителей, по сравнению с группой неносителей (95% ДИ: 1,643-6,182), ОИМ — в 2,928 раза (95% ДИ: 1,438-5,961), стентирование коронарных артерий — в 2,228 раза (95% ДИ: 0,988-5,022), коронарное шунтирование — в 4,885 раза (95% ДИ: 2,112-11,298). Достоверно выше у пациентов-носителей оказалось и суммарное количество баллов по шкале DLCN (4 (2-5) vs 2 (0-2), p<0,001).

У менструирующих женщин-носителей патогенных мутаций *APOB* достоверно выше средний уровень ХС-ЛНП (6 (6-6) vs 5 (4-5), p=0,034). Суммарное количество баллов по шкале DLCN у носительниц составило 5 (3-6), у неносительниц — 1 (0-2) (p=0,023).

Для группы женщин-носителей патогенных мутаций *APOB*, находящихся в менопаузе, характерны более молодой возраст (58 (51-63) vs 62 (56-68), p=0,006), более высокие средний уровень ОХС (8 (8-10) vs 8 (7-9), p=0,004), ХС-ЛНП (6 (5-6) vs 5 (4-6), p=0,001), ХС-ЛВП (2 (1-2) vs 1 (1-2), p=0,049), ХС-нелВП (7 (6-8) vs 6 (5-7), p=0,010), доля пациенток, перенесших стентирование коронарной арте-

Таблица 3

Характеристики пациентов-носителей патогенных мутаций *APOB*

Показатель	Мужчины (n=12)	Менструлирующие женщины (n=3)	Женщины в менопаузе (n=21)
Средний возраст, лет, Me (Q1-Q3)	49 (46-52)	48 (42-50)	58 (51-63)*
<b>Показатели липидного обмена, ммоль/л, Me (Q1-Q3)</b>			
ОХС, ммоль/л	8 (7-8)*	9 (8-9)	8 (8-10)*
ХС-ЛНП, ммоль/л	5 (5-6)*	6 (6-6)*	6 (5-6)*
ТГ, ммоль/л	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)*
ХС-нелВП, ммоль/л	7 (6-7)*	7 (3-11)	7 (6-8)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1-Q3)	26 (24-28)	21 (21-24)	26 (22-30)
ГБ, абс. (%)	9 (75,0)	1 (33,3)	12 (57,1)
АС БЦА, абс. (%)	10 (83,3)	0 (0,00)	18 (85,7)
ИБС, абс. (%):	6 (50,0)*	0 (0,00)	2 (9,5)
ОИМ, абс. (%)	4 (33,3)	0 (0,00)	2 (9,5)
Стентирование, абс. (%)	3 (25,0)*	0 (0,00)	2 (9,5)*
КШ, абс. (%)	3 (25,0)*	0 (0,00)	0 (0,00)
ОНМК, абс. (%)	1 (8,3)	0 (0,00)	0 (0,00)
СД, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,00)	0 (0,00)
ИБС в семейном анамнезе, абс. (%)	2 (16,7)	1 (33,3)	3 (14,3)
ОНМК в семейном анамнезе, абс. (%)	2 (16,7)	2 (66,7)	10 (47,6)*
Ксантомы, абс. (%)	1 (8,3)	0 (0,00)	5 (23,8)*
Ксантелазмы, абс. (%)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,00)
Липоидные дуги, абс. (%)	1 (8,3)	0 (0,00)	3 (14,3)
DLCN**, баллы, Me (Q1-Q3)	4 (2-5)*	5 (3-6)*	1 (0-4)

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ), \*\* —  $> 8$  баллов (DLCN) — определенный диагноз СГХ, 6-8 баллов — вероятный, 3-5 баллов — возможный,  $< 3$  баллов — маловероятный.

**Сокращения:** АС БЦА — атеросклероз брахиоцефальных артерий, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

рии (доля в 5,963 раза выше, чем в группе пациенток без *APOB*, 95% ДИ: 1,504-23,635). В 2,875 раза чаще пациентки-носители *APOB* указывали на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в семейном анамнезе (при сравнении с группой женщин без носительства *APOB*, 95% ДИ: 1,403-5,892). Достоверно чаще у пациенток-носительниц были выявлены ксантомы (в 4,383 раза, 95% ДИ: 1,834-10,473).

Согласно полученным данным, наиболее значимыми для прогноза вероятности идентификации носительства патогенных мутаций *LDLR* являются уровни ОХС, ХС-ЛНП, ИБС в семейном анамнезе, а также перенесенное коронарное шунтирование. Для верификации носительства патогенных мутаций *APOB* более значимыми оказались уровень ХС-ЛНП, ОНМК или ИБС в семейном анамнезе, липоидные дуги роговиц. Ксантомы, ОИМ или другие клинические проявления раннего атеросклероза, ИБС в семейном анамнезе не оказались прогностически значимыми — в случае диагностики потенциального носителя патогенных мутаций *APOB*. Таким образом, при скрининге пациентов-потенциальных но-

сителей СГХ с помощью шкалы DLCN или S.Broom возможна недооценка вероятности СГХ в связи с несоответствием критериев шкалы прогностическому вкладу клинических или анамнестических данных. Данные шкалы не учитывают эстрогеновый фон женщин-потенциальных носительниц СГХ. В то же время данные исследований свидетельствуют о том, что половые гормоны, молекулярные механизмы, специфичные для пола влияют на метаболизм глюкозы и липидов, а также энергетический обмен сердца и его функцию [9]. Считается, что половые гормоны участвуют в относительной защите от сердечно-сосудистых событий у женщин в менопаузе. После менопаузы распространенность ССЗ постепенно увеличивается до уровней, наблюдаемых у мужчин [10].

Сообщается о гендерных различиях в отношении концентраций циркулирующих липидов и липопротеинов, при этом у женщин в менопаузе концентрация ОХС и ХС-ЛНП ниже, чем у мужчин. Это делает гендерные различия в липидном обмене особенно интересными в отношении частоты и распространенности ССЗ [11].

Согласно нашим данным, менопауза (независимо от ее длительности и сроков наступления, ее характера — ранняя или физиологическая, естественная или хирургическая) является мощным фактором риска атеросклероза у женщин с нарушениями липидного обмена: шансы атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий увеличиваются в 5,283 раза, АССЗ — в 3,570 раза, ИБС — в 5,615 раза; а риск гипертонической болезни увеличивается в 2,944 раза.

До наступления менопаузы у женщин-носительниц СГХ-ассоциированных патогенных мутаций значительно реже, чем у носительниц СГХ в менопаузе, развиваются АССЗ. Так, ОИМ, стентирование или многососудистое поражение коронарных артерий не было выявлено ни у одной менструирующей пациентки-носительницы *LDLR*, у 1 — ИБС, тогда как у пациенток с *LDLR* и в менопаузе — у 7 (4,76% vs 41,18%). Диагностически значимыми у пациенток до менопаузы оказались лишь увеличение ХС-ЛНП и ИБС в семейном анамнезе; для пациенток в менопаузе — повышенный уровень ОХС, наличие ксантом, ОНМК или ИБС в семейном анамнезе. Диагностическое значение при скрининге мужчин с нарушениями липидного обмена на носительство *LDLR* принадлежит повышенному уровню ХС-ЛНП, ИБС в семейном

анамнезе, а также многососудистому поражению коронарных артерий.

Диагностически значимыми для определения носительства *APOB* у мужчин оказались повышенный уровень ХС-ЛНП и многососудистое поражение коронарных артерий (т.е. лишь два из трех критериев, важных для *LDLR*), у женщин до менопаузы — прогностически значимых критериев не выявлено вовсе, у женщин в менопаузе — повышенный уровень ХС-ЛНП, ОНМК в семейном анамнезе и ксантомы (также не соответствует перечню диагностически значимых для *LDLR* критериев).

### Заключение

Диагностические критерии для выявления потенциальной СГХ различны для разных групп пациентов; их диагностическая значимость зависит от пола, а у женщин — репродуктивного статуса. Лишь часть критериев шкал DLCN и S.Vroom могут быть применимы для оценки вероятности СГХ, и в большей степени для носительства *LDLR*, но не *APOB*.

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

### Литература/References

- Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017;10(2):72-9. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2017;10(2):72-9. doi:10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.
- Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4489. (In Russ.) Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489.
- Akiyama LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(9):e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461.
- Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2015;(2):5-16. (In Russ.) Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;(2):5-16.
- Khera AV, Hegele RA. What is familial hypercholesterolemia, and why does it matter? Circulation. 2020;141(22):1760-3.
- Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2019;15(1):58-98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2019;15(1):58-98.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 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). European Heart Journal. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kim ZF, Galyavich AS, Sadykova DI, et al. Clinical and laboratory characteristics of female patients of outpatient lipidologist. The Bulletin of Contemporary Clinical medicine. 2023;16(4):27-36. (In Russ.) Ким З.Ф., Галевич А.С., Садыкова Д.И. и др. Клинико-лабораторные характеристики женщин — пациентов амбулаторного приема липидолога. Вестник современной клинической медицины. 2023;16(4):27-36. doi:10.20969/VSKM.2023.16(4).27-36.
- Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. Nat. Med. 2019;25(11):1657-66.
- Von Hafe P. Gender differences in lipid profile and therapy. Rev. Port. Cardiol. 2019;38(8): 571-2.
- Pellegrini M, Pallottini V, Marin R, et al. Role of the sex hormone estrogen in the prevention of lipid disorder. Curr. Med. Chem. 2014;21(24):2734-42.



## Синдром обструктивного апноэ сна при брадисистолических нарушениях ритма сердца и проводимости

Булавина И. А.<sup>1</sup>, Вайсман Ю. Д.<sup>1,3</sup>, Баймуханов А. М.<sup>1</sup>, Юнтяева М. В.<sup>1</sup>, Ильич И. Л.<sup>1</sup>, Термосесов С. А.<sup>1,2</sup>

В последние десятилетия возрос интерес к обструктивному апноэ сна (ОАС), особенно у пациентов с сочетанием ОАС и брадиаритмиями во сне. Во всем мире диагностика ОАС неуклонно растет. Все чаще клиницисты стали использовать CPAP-терапию при лечении брадиаритмий, возникающих во сне. Но в мировой практике нет однозначных клинических рекомендаций по ведению данной группы больных.

**Ключевые слова:** брадиаритмии, обструктивное апноэ сна, электрокардиостимуляция, CPAP-терапия.

**Отношения и деятельность.** Грант Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0702-2.

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Булавина И. А. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-6267-3724, Вайсман Ю. Д.\* — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, аспирант Института персонализированной кардиологии НЦМУ "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-5994-4984, Баймуханов А. М. — к. м. н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-

0003-0438-8981, Юнтяева М. В. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0009-0003-3726-734X, Ильич И. Л. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4169-1066, Термосесов С. А. — врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2466-7865.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): judy50@mail.ru

AB — атриовентрикулярный, АВБ — атриовентрикулярная блокада, БрА — брадиаритмии, ДСУ — дисфункция синусового узла, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, ОАС — обструктивное апноэ сна, СУ — синусовый узел, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 09.09.2023

Рецензия получена 02.10.2023

Принята к публикации 09.01.2024



**Для цитирования:** Булавина И. А., Вайсман Ю. Д., Баймуханов А. М., Юнтяева М. В., Ильич И. Л., Термосесов С. А. Синдром обструктивного апноэ сна при брадисистолических нарушениях ритма сердца и проводимости. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5604. doi:10.15829/1560-4071-2024-5604. EDN CRLQSQ

## Obstructive sleep apnea in bradyarrhythmias

Bulavina I. A.<sup>1</sup>, Vaisman Yu. D.<sup>1,3</sup>, Baimukanov A. M.<sup>1</sup>, Yunyayeva M. V.<sup>1</sup>, Ilyich I. L.<sup>1</sup>, Termosesov S. A.<sup>1,2</sup>

In recent decades, there has been increased interest in obstructive sleep apnea (OSA), especially in patients with a combination of OSA and sleep bradyarrhythmias. Worldwide, the diagnosis of OSA is steadily increasing. Increasingly, clinicians have begun to use CPAP therapy to treat sleep-related bradyarrhythmias. But in world practice there are no unambiguous guidelines for the management of this group of patients.

**Keywords:** bradyarrhythmias, obstructive sleep apnea, cardiac pacing, CPAP therapy.

**Relationships and Activities.** Grant from the Moscow Government for the implementation of a research and practice medical project № 0702-2.

<sup>1</sup>Buyanov City Clinical Hospital, Moscow; <sup>2</sup>Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Bulavina I. A. ORCID: 0000-0002-6267-3724, Vaisman Yu. D.\* ORCID: 0000-0002-5994-4984, Baimukanov A. M. ORCID: 0000-0003-0438-8981, Yunyayeva M. V. ORCID: 0009-0003-3726-734X, Ilyich I. L. ORCID: 0000-0003-4169-1066, Termosesov S. A. ORCID: 0000-0003-2466-7865.

\*Corresponding author: judy50@mail.ru

**Received:** 09.09.2023 **Revision Received:** 02.10.2023 **Accepted:** 09.01.2024

**For citation:** Bulavina I. A., Vaisman Yu. D., Baimukanov A. M., Yunyayeva M. V., Ilyich I. L., Termosesov S. A. Obstructive sleep apnea in bradyarrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5604. doi:10.15829/1560-4071-2024-5604. EDN CRLQSQ

Термин брадиаритмии (БрА) объединяет разнородную группу нарушений ритма сердца, характеризующихся замедленной выработкой электрических импульсов или замедленным ритмом желудочков, связанным с блокадой проведения импульсов. Они

включают в себя два симптомокомплекса: дисфункцию синусового узла (ДСУ) и атриовентрикулярные блокады (АВБ). Согласно клиническим рекомендациям по БрА от 2020г, распространенность ДСУ не может быть оценена адекватно из-за невозможности

## Ключевые моменты

- Обструктивное апноэ сна (ОАС) имеет социально-экономическую значимость, в виду поздней диагностики и финансовых затрат на лечение данного заболевания.
- ОАС связано с высоким риском сердечно-сосудистой смертности, а также рядом сердечно-сосудистых и обменных заболеваний.
- В настоящий момент в Российской Федерации нет однозначных клинических рекомендаций, которые бы позволяли клиницистам воздерживаться от имплантации кардиостимулятора при эффективном лечении ОАС.

## Key messages

- Obstructive sleep apnea (OSA) has socio-economic significance due to late diagnosis and financial costs of its treatment.
- OSA is associated with a high risk of cardiovascular mortality, as well as a range of cardiovascular and metabolic diseases.
- In Russia, there are no clear guidelines that would allow clinicians to refrain from implanting a pacemaker in the effective treatment of OSA.

учета бессимптомных случаев и трудности диагностики патологической брадикардии в популяционных исследованиях [1].

АВБ чаще всего связана с идиопатическим фиброзом проводящей системы, причина фиброза остается неизвестной [2].

ДСУ чаще всего связана с возрастным прогрессирующим дегенеративным фиброзом ткани синусового узла (СУ) и окружающего предсердного миокарда [3-5]. Это может привести к патологии формирования и распространения импульса и может быть связано с различными синдромами брадикардии или паузами.

Данные, собранные в больших когортных исследованиях, показывают, что ДСУ чаще всего встречается у людей в возрасте 70 или 80 лет [6-8]. В этих исследованиях было обнаружено, что ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, пороки клапанов сердца, цереброваскулярные заболевания и фибрилляция предсердий являются общими для них коморбидными состояниями. Заболевания СУ и атриовентрикулярного (АВ) узла клинически проявляются сходно с внешними/вторичными процессами, которые могут повредить СУ, АВ-узел или ткани проводящей системы. Множественные патофизиологические процессы в проводящей системе сердца, связанные, например, с ишемией или инфарктом миокарда, инфильтративными заболеваниями, поражением коллагеновых сосудов, хирургической травмой, а также эндокринные нарушения, вегетативные эффекты, нервно-мышечные расстройства, обструктивное апноэ сна (ОАС), — по отдельности или в комплексе, могут поставить под угрозу возникновение и распространение импульса в клетках проводящей системы [9-12].

В 1965г Jung R и Kuhlo W в Германии и Gastaut H, Tassinari C, Dugon B во Франции независимо друг от друга описали дыхательные нарушения при полиграфической записи во сне, а также дневную сонливость

"пиквикских" пациентов, что стало началом к проведению исследований в области нарушения дыхания во сне [13, 14]. Согласно современному определению, ОАС — это дыхательная пауза во время сна, характеризующаяся отсутствием или значительным, более чем на 90% от исходного, уменьшением носоротового воздушного потока длительностью  $\geq 10$  сек на фоне сохраняющихся дыхательных усилий [15].

Степень тяжести ОАС оценивают на основании индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ), получаемого при исследованиях сна, который представляет собой среднее количество эпизодов (остановок дыхания во сне) за 1 час сна или за 1 час исследования.

Существует классификация, позволяющая ранжировать ОАС по степени тяжести в зависимости от количества остановок дыхания во сне за 1 час сна или за 1 час исследования.

Если у пациента от 5 до 14 эпизодов в час при проведении исследования сна, то у пациента определяется легкая степень тяжести апноэ, от 15 до 30 эпизодов за час — средняя степень,  $\geq 30$  эпизодов за час — тяжелая степень [15].

Во всем мире  $>900$  млн взрослого населения в возрасте от 30 до 69 лет могут иметь ОАС, у 500 млн из которых апноэ сна от умеренной до тяжелой степени [16].

Говоря о социально-экономической значимости проблемы, бремя не выявленного ОАС в США в 2015г оценено в 149,6 млрд долларов, а предполагаемая стоимость диагностики и лечения составляет 12,4 млрд долларов [16].

Одним из способов лечения ОАС является СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure), которая была предложена и внедрена в клиническую практику в 1981г австралийским врачом, профессором Колином Салливаном. При использовании СРАР-аппарата подается постоянный поток воздуха под определенным давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и герметичную носовую или лицевую маску, и, таким образом, обструкции дыхательных путей в течение всей ночи не происходит.

Важно рассмотреть связь между ОАС и брадикардией, а также оценить положительное влияние CPAP-терапии на брадикардию и нарушение АВ-проводимости. Целью нашего обзора являлась оценка опубликованных данных, касающихся пациентов, страдающих ОАС и имеющих БрА.

### Методология исследования

В базе данных PubMed и КиберЛенинка был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: "cardiac pacing", "obstructive sleep apnea", "epidemiology", "cardiovascular diseases", "CPAP therapy", "risk factors". Включены результаты поиска с 1965 по 2023гг. Было отобрано 44 публикации, касающиеся эпидемиологии, факторов риска (ФР), патогенеза и лечебной тактики ведения пациентов с БрА во время сна. Мы нашли ограниченное количество больших рандомизированных исследований, рассматривающих постоянную эндокардиальную стимуляцию у пациентов с ОАС разной степени тяжести; использование приемов метаанализа оказалось невозможным. По рассматриваемой проблеме, исходя из данных литературы, возможно делать лишь предварительные заключения и выдвигать гипотезы.

### Результаты

#### Патогенез брадикардии при ОАС

Непосредственные эффекты нарушения дыхания включают в себя колебания вегетативной нервной системы, повторяющуюся прерывистую гипоксию, изменения внутригрудного давления и заканчиваются реакцией пробуждения нейронов коры головного мозга — ЭЭГ-активацией [17]. Нарушения дыхания во сне в течение нескольких дней или недель (в эксперименте) приводят к повторяющимся прямым механическим воздействиям на сердце, что приводит к увеличению предсердий, повышению давления в левом желудочке и трансмитрального градиента, увеличению венозного возврата, а также к электрофизиологическим изменениям, включая снижение эффективного предсердного рефрактерного периода, динамическое удлинение интервала QT, раннюю постдеполяризацию, а также повышенное системное воспаление и окислительный стресс [18]. Длительные влияния остановок дыхания включают структурное ремоделирование сердца с данными, подтверждающими Са/кальмодулин-зависимое и протеинкиназа-II/(СаМКII)-зависимое фосфорилирование, дисрегуляцию коннексина, усиление фиброза и потенциальную роль метаболической дисрегуляции и секрета эпикардиального жира [19]. С увеличением воздействия на миокард эти патофизиологические эффекты, вызванные нарушением дыхания во сне, повышают вероятность возникновения нарушений ритма и проводимости сердца.

Выраженная брадикардия во время сна и АВБ разной степени тяжести часто наблюдаются при ОАС. Эти аритмии, скорее всего, объясняются реакцией блуждающего нерва, возникающей в ответ на эпизоды апноэ. Повышение тонуса блуждающего нерва вызывает замедление АВ-проводимости и брадикардию. В 1982г Zwillich C, et al. ввели понятие "рефлекс ныряльщика", обозначающий БрА во время сна, ассоциированную с эпизодами обструктивного апноэ, когда гипоксия вызывает брадикардию, а не тахикардию при отсутствии легочной вентиляции [20]. Показано, что длительная задержка дыхания сопровождается прогрессирующим уменьшением частоты сердечных сокращений и вазоконстрикцией во всех органах, за исключением головного мозга и сердца. Это позволяет уменьшить потребление кислорода и перераспределить системный кровоток для обеспечения наиболее важных органов. При этом отмечается сочетание брадикардии, вызванной увеличенной активностью парасимпатических нервов сердца, с периферической вазоконстрикцией, обусловленной усиленной симпатической активностью, что является исключением из правила механизма образования реципрокной активации симпатического и парасимпатического отделов нервной системы [21]. Возобновление вентиляции легких на максимальных показателях гипоксемии приводит к возникновению компенсаторной тахикардии и повышению симпатического тонуса (отражается как реакция ЭЭГ-активации при регистрации полисомнограммы) за счет восстановления дыхания [22].

#### ФР и клиническая характеристика пациентов с БрА и синдром ОАС

Существуют основные ФР ОАС: мужской пол, пожилой возраст, ожирение, а также дополнительные: расово/этническая принадлежность, семейный анамнез и черепно-лицевой дисморфизм [23]. По данным Глобального междисциплинарного консорциума апноэ во сне (SAGIC) в клинических многоэтнических группах пациентов индекс массы тела (ИМТ) имел прямую значимую связь с увеличением тяжести ОАС ( $p < 0,0001$ ), такую же взаимосвязь с ОАС имел обхват талии ( $p = 0,002$ ) [24].

Еще более сильная корреляция существует между ОАС и увеличением окружности талии и размера шеи. Размеры шеи, предрасполагающие к ОАС, обычно 43 и 40 см у мужчин и женщин, соответственно. Похоже, что окружность шеи остается независимым предиктором ОАС даже после учета ИМТ и может даже обеспечивать более сильную корреляцию с некоторыми показателями тяжести заболевания, такими как минимальная  $SpO_2$  и ИАГ у пациентов с ОАС, чем с ИМТ [25]. Врожденные черепно-лицевые анатомические аномалии развития могут сужать верхние дыхательные пути и представляют собой важные ФР ОАС. Также врожденные черепно-

лицевые аномалии развития могут объяснить возникновение тяжелого ОАС, несмотря на отсутствие ожирения. Дополнительные ФР включают заложенность носа в ночное время и курение [26].

ОАС ассоциируется с рядом сердечно-сосудистых и обменных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, легочную гипертензию, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и повышенную сердечно-сосудистую смертность [26]. Примечательно, что ОАС имеет отрицательную обратную связь с гипертонической болезнью, в результате которой возникает замкнутый круг, т.е. эти два состояния взаимно ухудшают друг друга (например, ОАС→гипертензия→ухудшение ОАС) [26].

ОАС широко распространено и связано с неблагоприятными исходами у пациентов с сердечной недостаточностью [27].

Также стоит отметить, что ОАС связан с кальцификацией коронарных артерий, нестабильностью и уязвимостью бляшек и вызывает двукратное увеличение риска сердечно-сосудистых событий или смерти [28].

Центральное ожирение связано с развитием как ОАС, так и метаболического синдрома, причем оба имеют сходные патофизиологические особенности (например, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию), также гипоксия жировой ткани, симпатическая активация, индукция адипоцитокинов и окислительный стресс могут способствовать развитию метаболических ФР [29].

#### **Постоянная эндокардиальная стимуляция у пациентов с Бра при ОАС: что говорят клинические рекомендации?**

У пациентов с Бра ОАС выявляют в 68% случаев. При этом в общей популяции АВБ и остановки СУ во сне выявляются у 10% пациентов с ОАС [30].

В 2007г Garrigue S, et al. включили в исследование 98 пациентов из кардиологических центров Франции, Великобритании и Бельгии, которым был имплантирован электрокардиостимулятор в связи с ДСУ и АВБ высокой степени. Результаты продемонстрировали, что у 59% пациентов с искусственным водителем ритма имеется ОАС. В соответствии с этим, вероятнее всего, у пациентов с имеющейся брадикардией и направляемых на имплантацию электрокардиостимулятора целесообразно исключать ОАС [31].

По данным Becker H, et al., АВБ и остановки СУ продолжительностью >2 сек были зарегистрированы у 7% пациентов с синдромом ОАС [32]. При этом по данным исследователей есть два четких показания для имплантации электрокардиостимулятора у пациентов с Бра во время сна: (1) наличие АВБ, несмотря на эффективную СРАР-терапию, и (2) плохое соблюдение режима СРАР-терапии.

СРАР-терапия, устраняя синдром ОАС, успешно устраняет и Бра в ночное время [33, 34]. Можно предположить, что положительный эффект от использования СРАР-терапии у пациентов с ОАС и Бра во время сна может избавить пациента от имплантации искусственного водителя ритма [30, 35].

Было также показано, что за счет устранения гипоксии в ночное время, а также активации парасимпатической системы, СРАР-терапия может устранять Бра во время сна [36].

Yajima Y, et al. в своей статье рассмотрели клинический случай пациента среднего возраста с расслаивающейся аневризмой грудного отдела аорты. При проведении суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру зарегистрированы остановка СУ до 11 сек и АВБ высокой степени градации; при проведении полисомнографического исследования зарегистрирован ИАГ 114,6 в час, начата СРАР-терапия. Средний интервал R-R до СРАР-терапии составлял 773 мс (стандартное отклонение — 178 мс), после одного месяца наблюдалось уменьшение распределения интервалов R-R (средний интервал R-R: 887 мс, стандартное отклонение: 113 мс). Также после СРАР-терапии не регистрировалась Бра (остановка СУ и АВБ) [37].

Похожий клинический случай пациентки среднего возраста с ОАС тяжелой степени (ИАГ 101,5 в час) и транзиторной АВБ 2 степени 2 типа в ночные и утренние часы представили Щёколов В.В. и др. [38]. Незамедлительно была начата СРАР-терапия, при контрольном суточном мониторинге электрокардиограммы по Холтеру нарушения проводимости сердца зарегистрированы не были.

На настоящий момент абсолютными показаниями для имплантации кардиостимулятора при отсутствии обратимых причин являются [1, 39, 40]:

1. Синдром слабости СУ с наличием пауз >3 сек, сопровождающихся пресинкопальными или синкопальными эпизодами, или бессимптомными паузами >6 сек;

2. АВБ 2 степени 2 типа, далеко зашедшая АВБ и АВБ 3 степени.

Американская кардиологическая Ассоциация и Общество сердечного ритма США предоставили клинические рекомендации по оценке и ведению пациентов с брадикардией и нарушением проводимости сердца [40]. Пациентам, имеющим связанную со сном брадикардию или нарушение проводимости и документально подтвержденное обструктивное апноэ во сне, рекомендуется лечение, направленное на разрешение ОАС (например, СРАР-терапию и снижение массы тела) (класс и уровень рекомендаций IV-NR (на основании нерандомизированных исследований)) [40-43]. В одном из этих исследований пациенты в течение  $54 \pm 10$  мес. получали непрерывную терапию с положительным давлением в дыхательных

путях (уровень комплаентности 58%). Ни у одного из 17 участников без кардиостимуляторов за это время не была зарегистрирована БрА во время сна [41]. Также согласно данным рекомендациям следует наблюдать за данной группой пациентов, находящихся на СРАР-терапии, при отсутствии эффективности терапии рекомендован комплексный подход для решения вопроса об имплантации кардиостимулятора [40].

В 2021г Европейское общество кардиологов выпустило рекомендации по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии, в которых делается упор на диагностику ОАС, причем класс и уровень рекомендаций достаточно высокий (IC) [39]. У пациентов с известным или подозреваемым ОАС и симптомными БрА, не связанными со сном, необходима более комплексная оценка рисков и определения преимуществ СРАР-терапии перед имплантацией электрокардиостимулятора.

Известно, что СРАР-терапия облегчает симптомы, связанные с ОАС, и улучшает сердечно-сосудистые исходы [44]. Соответствующее лечение уменьшает количество эпизодов брадикардии на 72-89%, и у пациентов маловероятно развитие симптомной брадикардии при длительном наблюдении [41]. Если диагноз ОАС подтвержден и лечение апноэ во сне с помощью СРАР-терапии и снижения веса эффективно уменьшает выраженность БрА, возникающих во время сна, следует избегать постоянной электрокардиостимуляции. Однако окончательных общепринятых показаний по поводу имплантации

кардиостимулятора у данной группы пациентов нет, т.к. крупные рандомизированные исследования в настоящий момент отсутствуют.

Согласно отечественным рекомендациям пациентам с брадикардией или нарушением проводимости в ночное время и документированным ОАС рекомендовано лечение апноэ сна [1]. Также рекомендован скрининг на синдром ОАС пациентам с соответствующей клинической картиной, которые находятся на постоянной кардиостимуляции или у которых рассматривается вопрос о ней [1]. Данные клинические рекомендации имеют невысокий уровень убедительности и низкий уровень достоверности. Это связано с тем, что отсутствуют большие рандомизированные исследования, которые бы имели высокое методологическое качество.

### Заключение

В настоящий момент в мировой практике нет однозначных рекомендаций, которые бы позволяли клиницистам воздерживаться от имплантации кардиостимулятора при эффективном лечении ОАС. В связи с чем требуются большие рандомизированные исследования для того, чтобы определить уровень убедительности и достоверности клинических рекомендаций.

**Отношения и деятельность.** Грант Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0702-2.

### Литература/References

1. Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, et al. 2020 Clinical practice guidelines for bradyarrhythmias and conduction disorders. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4448. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448.
2. Nelson WP. Diagnostic and Prognostic Implications of Surface Recordings from Patients with Atrioventricular Block. Card Electrophysiol Clin. 2016;8(1):25-35. doi:10.1016/j.ccep.2015.10.031.
3. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. Am Fam Physician. 2013;87(10):691-6.
4. Sathnur N, Ebin E, Benditt DG. Sinus Node Dysfunction. Cardiol Clin. 2023;41(3):349-67. doi:10.1016/j.ccl.2023.03.013.
5. Duan S, Du J. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation-Relationships, clinical phenotypes, new mechanisms, and treatment approaches. Ageing Res Rev. 2023;86:101890. doi:10.1016/j.arr.2023.101890.
6. Virani SS, Alonso AI, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
7. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):531-8. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.056.
8. Vaidya VR, Asirvatham R, Kowligi GN, et al. Trends in Cardiovascular Implantable Electronic Device Insertion Between 1988 and 2018 in Olmsted County. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(1):88-100. doi:10.1016/j.jacep.2021.06.006.
9. Israel CW. Diagnose bradykarder Herzrhythmusstörungen [Bradyarrhythmias: diagnostics]. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(10):718-28. German. doi:10.1055/s-0042-103296.
10. Tasseti L, Fumagalli C, Argiro AI, et al. Prevalence and predictors of bradyarrhythmias requiring permanent pacing in patients with Anderson-Fabry disease. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33(5):1072-8. doi:10.1111/jce.15409.
11. Varvarousis D, Kallistratos M, Poulimenos L, et al. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(8):1371-8. doi:10.1111/jch.13989.
12. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, et al. Alcohol intake and bradyarrhythmia risk: a cohort study of 407 948 individuals. Europace. 2022;24(9):1469-74. doi:10.1093/europace/eauc007.
13. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. Progr Brain Res. 1965;18:140-59. doi:10.1016/s0079-6123(08)63590-6.
14. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. Brain Res. 1966;1(2):167-86. doi:10.1016/0006-8993(66)90117-x.
15. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AU, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. Effective pharmacotherapy. 2018;(35):34-45. (In Russ.) Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия. 2018;(35):34-45.
16. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-98. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
17. Jeyaraj D, Halder SM, Wan X, et al. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. Nature. 2012;483(7387):96-9. doi:10.1038/nature10852.
18. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. Chest. 2017;151(1):225-41. doi:10.1016/j.chest.2016.09.014.
19. Linz D, Nattel St, Kalman JM, et al. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. Card Electrophysiol Clin. 2021;13(1):87-94. doi:10.1016/j.ccep.2020.10.003.
20. Zwillich C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. J Clin Invest. 1982;69(6):1286-92. doi:10.1172/jci110568.
21. Mohrman DE, Heller L. eds. Cardiovascular Physiology, 8e. McGraw Hill; 2014, p. 304.
22. Konecny T, Khanna AD, Novak J, et al. Interatrial pressure gradients during simulated obstructive sleep apnea: a catheter-based study. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84(7):1138-45. doi:10.1002/ccd.25433.

23. Chen X, Wang R, Zee Ph, et al. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015;38(6):877-88. doi:10.5665/sleep.4732.
24. Sutherland K, Keen BrT, Bittencourt L, et al.; SAGIC Investigators. A Global Comparison of Anatomic Risk Factors and Their Relationship to Obstructive Sleep Apnea Severity in Clinical Samples. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(4):629-39. doi:10.5664/jcsm.7730.
25. Wali SO, Abaalkhail B, QassasBI Al, et al. The correlation between oxygen saturation indices and the standard obstructive sleep apnea severity. *Ann Thorac Med*. 2020;15(2):70-5. doi:10.4103/atm.ATM\_215\_19.
26. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67. doi:10.1161/CIR.0000000000000988.
27. Mathew D, Kosuru Bh, Agarwal S, et al. Impact of sleep apnoea on 30 day hospital readmission rate and cost in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023;10(4):2534-40. doi:10.1002/ehf2.14430.
28. Shah NA, Yaggi HKI, Concato J, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6. doi:10.1007/s11325-009-0298-7.
29. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VsY, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.045.
30. Zorina AV, Kulagina AM, Kazarina AV, et al. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2017;22(4):177-81. (In Russ.) Зорина А. В., Кулагина А. М., Казарина А. В. и др. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):177-81. doi:10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181.
31. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115(13):1703-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659706.
32. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, et al. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):215-8. doi:10.1164/ajrccm.151.1.7812557.
33. Belenkov YuN, Palman AD. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiac Arrhythmias. Effective pharmacotherapy. 2015;(53):56-63. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Пальман А. Д. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения сердечного ритма. Эффективная фармакотерапия. 2015;(53):56-63.
34. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(2):156-66. doi:10.1001/jama.2017.7967.
35. Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AYU, et al. Atrial fibrillation and prolonged nocturnal cardiac arrests in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. Successful correction of disorders by CPAP therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(9):84-9. (In Russ.) Байрамбеков Э. Ш., Певзнер А. В., Литвин А. Ю. и др. Фибрилляция предсердий и длительные ночные "остановки" сердца у больного с синдромом обструктивного апноэ во сне. Успешная коррекция нарушений при применении СИПАП-терапии. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):84-9. doi:10.17116/terarkh201688984-89.
36. Xie C, Zhu R, Tian Y, et al. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(12):e013983. doi:10.1136/bmjopen-2016-013983.
37. Yajima Y, Koyama T, Kobayashi M, et al. Continuous Positive Airway Pressure Therapy Improves Heterogeneity of R-R intervals in a Patient with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Intern Med*. 2019;58(9):1279-82. doi:10.2169/internalmedicine.1837-18.
38. Shchekotov VV, Jankina TI, Luchnikova EA. Risk reduction of cardiovascular risk in a patient with both heart rhythm and conduction disorders and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome by CPAP therapy. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2012;18(3):250-3. (In Russ.) Щёкотов В. В., Янкина Т. И., Лучникова Е. А. Снижение уровня риска сердечно-сосудистых осложнений при CPAP-терапии у пациентки с нарушениями ритма и проводимости сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(3):250-3. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-3-250-253.
39. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MBr, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-20. doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
40. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(7):e51-e156. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.044.
41. Izzi Fr, Placidi F, Liguori CI, et al. Does continuous positive airway pressure treatment affect autonomic nervous system in patients with severe obstructive sleep apnea? *Sleep Med*. 2018;42:68-72. doi:10.1016/j.sleep.2017.09.029.
42. Filchenko Ir, Bochkarev M, Kandinsky A, et al. Continuous positive airway pressure therapy restores bradyarrhythmia with 10-second asystole in hypertensive obese patient with obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm Case Rep*. 2020;6(6):300-3. doi:10.1016/j.hrcr.2020.02.005.
43. Daccarett M, Segerson NM, Hamdan Ab, et al. Relation of daytime bradyarrhythmias with high risk features of sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2008;101(8):1147-50. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.068.
44. Saito K, Okada Y, Torimoto K, et al. Blood glucose dynamics during sleep in patients with obstructive sleep apnea and normal glucose tolerance: effects of CPAP therapy. *Sleep Breath*. 2022;26(2):771-81. doi:10.1007/s11325-021-02442-9.



ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)  
ISSN 2782-2257 (online)

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

## Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного  
совета

**Шлякто**  
Евгений Владимирович



Главный  
редактор

**Дупляков**  
Дмитрий Викторович



ПОСЕЩАЕМОСТЬ SCARDIO.RU: ПРОСМОТРЫ





Российское  
кардиологическое  
общество

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



29–30 МАРТА 2024 | ОРЕНБУРГ

13–14 ИЮНЯ 2024 | ТОМСК

23–24 АВГУСТА 2024 | УЛАН-УДЭ

29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК