



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Факторы риска извитости коронарных артерий

Альбуминурия в оценке риска ССО и кровотечений у пациентов с ИБС и периферическим атеросклерозом

Индекс летального риска — новый инструмент прогнозирования однолетней летальности ХСНнФВ

Хроническое окклюзионное поражение КА и проживание в экстремальных природно-климатических условиях

Прогностическая значимость показателей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной и сопутствующих заболеваний для отдаленных исходов ТГВ

Производный показатель индекса GLF и бендопноэ как предикторы летальности у пациентов с ХСН

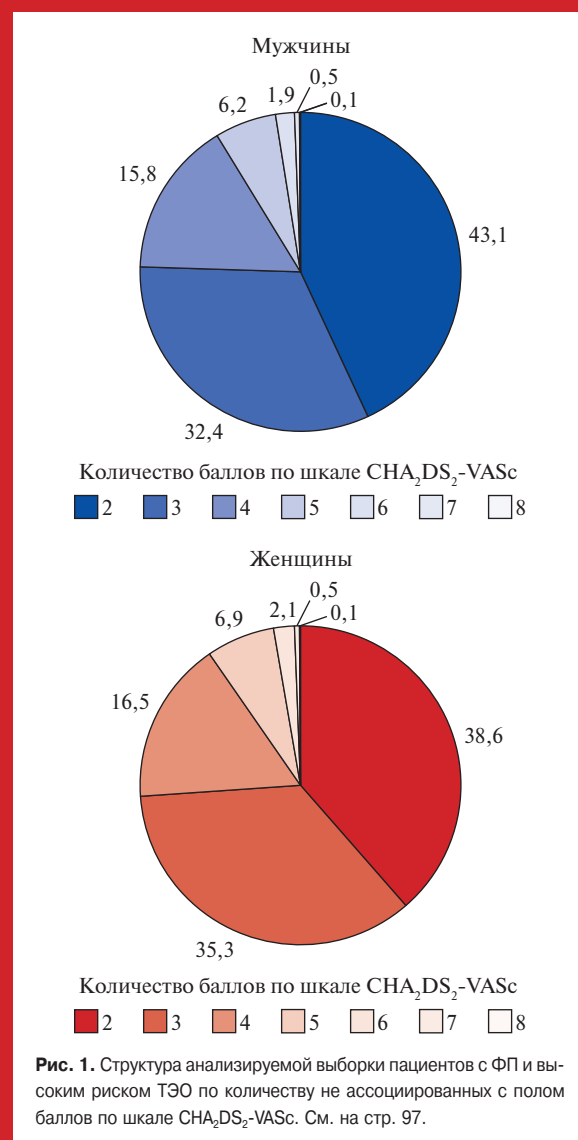
Поражение сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри

Проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”: стратегия реализации, результаты и перспективы. Программа лекарственного обеспечения пациентов

Возможности и перспективы тромболитической терапии на ранних сроках ИМпST. Согласованное мнение экспертов



В ФОКУСЕ:
Оценка риска



РЕФРАЛОН®¹

НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ
ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА
К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ
ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ
И ИНТЕРВЕНЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ФП/ТП
ЛЮБОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ²

**ВЫБОР ДЛЯ КАРДИОВЕРСИИ.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕНЬШИХ ДОЗ
КОНТРОЛЬ РИТМА
БЕЗ РИСКА РАННИХ
РЕЦИДИВОВ¹⁻³**



1. Регистрационное удостоверение – ЛП-002510 от 26.06.2014
2. Клинические Рекомендации МЗ РФ «Фибрилляция и трепетание предсердий», 2020
3. Инструкция по применению препарата Рефралон ЛП-002510-020322



По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций обращаться:
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ
Экспериментальное производство медико-биологических препаратов
121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А
Тел: +7 (495) 414-65-22 www.cardioweb.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Дистрибуция и маркетинг:
АО «Р-Фарм», 123154, Россия,
г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37,
факс +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ИЗДАНИЕМ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ,
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ И НИ В КОЕЙ МЕРЕ ЕЁ НЕ ЗАМЕНЯЕТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕФРАЛОН®



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

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

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 28.07.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (6) 2025
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
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) 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
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
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

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

ООО "Силиця-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

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

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

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Простов А. Е.*

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

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: 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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 30 (6) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor, Academician RAS

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

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

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

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Alexey E. Prostov*

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

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Камкин Е. Г., Каракулина Е. В., Астапенко Е. М.,
Гульшина В. А., Москалев А. А., Старовойтова А. С.,
Мазыгула Е. П., Таутова З. Н., Звартау Н. Э.,
Медведева Е. А., Соловьева А. Е., Загородникова К. А.,
Федоренко А. А., Яковлев А. Н., Виллевалде С. В.,
Шляхто Е. В.

Программа лекарственного обеспечения пациентов
в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-
сосудистыми заболеваниями": стратегия реализации,
результаты и перспективы

ОЦЕНКА РИСКА

Еникеева А. Р., Бузаев И. В., Бадыкова Е. А.,
Лакман И. А., Исхакова Ю. О., Бикмеев А. Т., Ильина А. А.,
Худойбердиев Е. И., Загидуллин Н. Ш.

Факторы риска извитости коронарных артерий:
оригинальное исследование

Шахматова О. О., Комаров А. Л., Хакимова М. Б.,
Кривошеева Е. Н., Титаева Е. В., Добровольский А. Б.,
Амелюшкина В. А., Гомыранова Н. В., Панченко Е. П.
Альбуминурия в оценке риска сердечно-сосудистых
осложнений и кровотечений у пациентов с ишемической
болезнью сердца и периферическим атеросклерозом

Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р., Зорин Д. А.,
Романцов Е. И., Терентьева М. Г., Абдулкадыров А. М.,
Паскеев Д. Р., Куликова Е. А., Климчук Д. О., Петрова О. В.,
Нечепуренко А. А., Колесников В. Н., Бойцов С. А.
Индекс летального риска — новый инструмент
прогнозирования однолетней летальности больных
хронической сердечной недостаточностью со сниженной
фракцией выброса левого желудочка

Утегенов Р. Б., Сапожников С. С., Бессонов И. С.
Взаимосвязь хронического окклюзионного поражения
коронарных артерий с проживанием в экстремальных
природно-климатических условиях

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Акрамова Э. Г., Савельев А. А., Капустина Е. П.
Прогностическая значимость показателей ультразвуковой
эластографии сдвиговой волной и сопутствующих
заболеваний для отдаленных исходов тромбоза глубоких
вен нижних конечностей

Ларина В. Н., Лунев В. И.
Производный показатель индекса глобальной функции
левого желудочка и бендопнеэ как предикторы
летальности у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью: открытое сравнительное
наблюдательное исследование

PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE ORGANIZATION

- 7 Kamkin E. G., Karakulina E. V., Astapenko E. M.,
Gulshina V. A., Moskaev A. A., Starovoitova A. S.,
Mazygula E. P., Tautova Z. N., Zvartau N. E.,
Medvedeva E. A., Solovieva A. E., Zagorodnikova K. A.,
Fedorenko A. A., Yakovlev A. N., Villevaude S. V.,
Shlyakhto E. V.
Preferential drug program for patients within the federal
project for control of cardiovascular diseases: implementation
strategy, results and prospects

RISK ASSESSMENT

- 18 Yenikeeva A. R., Buzaev I. V., Badykova E. A.,
Lakman I. A., Iskhakova Yu. O., Bikmееv A. T., Ilyina A. A.,
Khudoyberdiev E. I., Zagidullin N. Sh.
Risk factors for coronary artery tortuosity: an original study
- 26 Shakhmatova O. O., Komarov A. L., Khakimova M. B.,
Krivosheeva E. N., Titaeva E. V., Dobrovolsky A. B.,
Amelyushkina V. A., Gomyranova N. V., Panchenko E. P.
Albuminuria in assessing the risk of cardiovascular events
and bleeding in patients with coronary and peripheral artery
disease
- 34 Ilov N. N., Palnikova O. V., Stompel D. R., Zorin D. A.,
Romantsov E. I., Terentyeva M. G., Abdulkadyrov A. M.,
Paskeev D. R., Kulikova E. A., Klimchuk D. O., Petrova O. V.,
Nechepurenko A. A., Kolesnikov V. N., Boytsov S. A.
Lethal risk index — a novel tool for predicting one-year
mortality in patients with heart failure with reduced ejection
fraction
- 45 Utegenov R. B., Sapozhnikov S. S., Bessonov I. S.
Association between coronary chronic total occlusion
and living in extreme natural and climatic conditions

PROGNOSIS AND DIAGNOSTICS

- 54 Akramova E. G., Savelyev A. A., Kapustina E. P.
Prognostic value of shear wave elastography parameters
and comorbidities for remote outcomes of lower limb deep
vein thrombosis
- 62 Larina V. N., Lunev V. I.
Left ventricular global function index companion
and bendopnea as mortality predictors in patients with heart
failure: an open-label comparative observational study

Нгуен Т. Л., Котенко О. Н., Виноградов В. Е., Мясников Р. П., Артемов Д. В., Семьякина А. Н., Резник Е. В.
Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Фабри

70

Nguyen T. L., Kotenko O. N., Vinogradov V. E., Myasnikov R. P., Artemov D. V., Semyachkina A. N., Reznik E. V.
Cardiovascular involvement in patients with Fabry disease

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Терещенко С. Н., Багненко С. Ф., Марков В. А. и др.
Безопасность догоспитального тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой у 51021 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра

79

Tereshchenko S. N., Bagnenko S. F., Markov V. A., et al.
Safety of prehospital thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in 51021 patients with ST-elevation myocardial infarction: data from the FRIDOM-registry

Дружиллов М. А., Дружилова О. Ю., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В.
Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбоэмболических осложнений в отдельных субъектах Российской Федерации в 2023 году

93

Druzhilov M. A., Druzhilova O. Yu., Kuznetsova T. Yu., Gavrilov D. V.
Anticoagulant therapy for atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events in certain Russian regions in 2023

Агиров М. М., Адзерихо И. Э., Исаева Е. Н., Калинина С. Г., Кашталап В. В., Константинов С. Л., Лапин О. М., Луганова А. Ю., Пристром А. М., Рощаева И. П., Рябов В. В., Супрядкина Т. В., Хаишева Л. А., Шпагина Л. А., Юркин Е. П.
Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Нектелиза (tenecteplase) по результатам рандомизированного клинического исследования

100

Agirov M. M., Adzeriho I. E., Isaeva E. N., Kalinina S. G., Kashtalap V. V., Konstantinov S. L., Lapin O. M., Luganova A. Yu., Pristrom A. M., Roshkaeva I. P., Ryabov V. V., Supryadkina T. V., Khaisheva L. A., Shpagina L. A., Yurkin E. P.
Comparative study of clinical efficacy of biosimilar Nektelisa (tenecteplase) based on randomized clinical trial

Анисимова А. С., Васильева Е. Ю.
Оценка эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: современные подходы и перспективы

112

Anisimova A. S., Vasilyeva E. Yu.
Efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers: current approaches and prospects

Недошивин А. О.
Антигипертензивная и гиполипидемическая эффективность трехкомпонентных фиксированных комбинаций, основанных на периндоприле: исследование ИНТЕГРАЦИЯ II

119

Nedoshivin A. O.
Antihypertensive and hypolipidemic efficacy of triple fixed-dose combinations based on perindopril: INTEGRATION II study

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT COUNCIL OPINION

Терещенко С. Н., Дупляков Д. В., Ускач Т. М., Галявич А. С., Проваторов С. И., Шахнович Р. М., Мирошниченко А. Г., Явелов И. С., Олейников В. Э., Рабинович Р. М., Быков А. Н., Васильев А. А., Серебренников И. И., Рейтблат О. М., Лесников Е. В., Яковлев А. Н.
Возможности и перспективы тромболитической терапии на ранних сроках инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Согласованное мнение экспертов

125

Tereshchenko S. N., Duplyakov D. V., Uskach T. M., Galyavich A. S., Provatorov S. I., Shakhnovich R. M., Miroshnichenko A. G., Yavelov I. S., Oleynikov V. E., Rabinovich R. M., Bykov A. N., Vasiliev A. A., Serebrennikov I. I., Reytblat O. M., Lesnikov E. V., Yakovlev A. N.
Potential of thrombolytic therapy in the early period of ST-elevation myocardial infarction. Expert consensus



Программа лекарственного обеспечения пациентов в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями": стратегия реализации, результаты и перспективы

Камкин Е. Г.¹, Каракулина Е. В.¹, Астапенко Е. М.¹, Гульшина В. А.¹, Москалев А. А.¹, Старовойтова А. С.¹, Мазыгула Е. П.², Таутова З. Н.², Звартау Н. Э.³, Медведева Е. А.³, Соловьева А. Е.³, Загородникова К. А.³, Федоренко А. А.³, Яковлев А. Н.³, Виллеальде С. В.³, Шляхто Е. В.³

Серьёзным барьером для широкого практического внедрения доказанной медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний являются финансовые ограничения, которые усугубляют низкую приверженность пациентов к лечению, влияют на неравенство в показателях сердечно-сосудистого здоровья населения, повышение заболеваемости и смертности. На уровне систем здравоохранения разных стран обеспечение лекарственными препаратами признано эффективным инструментом повышения приверженности пациентов к лечению и улучшения клинических исходов. В проблемной статье обсуждается программа лекарственного обеспечения в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". Обозначены ключевые принципы формирования приоритетных групп, механизмы и этапы реализации программы. Мониторинг результативности программы позволил определить резервы и перспективы для ее дальнейшего стратегического развития.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, лекарственное обеспечение, федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

¹Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва; ²ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Камкин Е. Г. — к.м.н., зам. министра здравоохранения Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-1358-110X, Каракулина Е. В. — к.м.н., директор департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела, ORCID: 0000-0001-5222-1620, Астапенко Е. М. — к.т.н., директор департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий, ORCID: 0000-0002-0986-8506, Гульшина В. А. — к.б.н., зам. директора департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела, ORCID: 0009-0007-4819-4405, Москалев А. А. — начальник отдела реализации региональных программ организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела, ORCID: 0009-0005-0869-2456, Старовойтова А. С. — консультант отдела реализации региональных программ организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела, ORCID: 0000-0002-3115-3427, Мазыгула Е. П. — к.м.н., руководитель Координационного центра по реализации федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", ORCID: 0009-0007-8509-0488, Таутова З. Н. — главный специалист Координационного центра по реализации федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", ORCID: 0009-0002-1647-182X, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Медведева Е. А.* — к.м.н., зав. отделом стратегического развития кардиологической службы в регионах Управления по реализации федеральных

проектов, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Соловьева А. Е. — к.м.н., зав. отделом научного сопровождения и кадрового обеспечения службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Загородникова К. А. — к.м.н., зав. отделом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-5251-5319, Федоренко А. А. — зам. начальника службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-9836-7841, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, 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, Херсонской и Запорожской областей, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena5583@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДН — диспансерное наблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛОФП — лекарственное обеспечение в рамках федерального проекта, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП БССЗ — федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 14.05.2025

Рецензия получена 19.05.2025

Принята к публикации 09.06.2025



Для цитирования: Камкин Е. Г., Каракулина Е. В., Астапенко Е. М., Гульшина В. А., Москалев А. А., Старовойтова А. С., Мазыгула Е. П., Таутова З. Н., Звартау Н. Э., Медведева Е. А., Соловьева А. Е., Загородникова К. А., Федоренко А. А., Яковлев А. Н., Виллеальде С. В., Шляхто Е. В. Программа лекарственного обеспечения пациентов в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями": стратегия реализации, результаты и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6391. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6391. EDN: TQUTG

Preferential drug program for patients within the federal project for control of cardiovascular diseases: implementation strategy, results and prospects

Kamkin E. G.¹, Karakulina E. V.¹, Astapenko E. M.¹, Gulshina V. A.¹, Moskalev A. A.¹, Starovoitova A. S.¹, Mazygula E. P.², Tautova Z. N.², Zvartau N. E.³, Medvedeva E. A.³, Solovieva A. E.³, Zagorodnikova K. A.³, Fedorenko A. A.³, Yakovlev A. N.³, Villevalde S. V.³, Shlyakhto E. V.³

A serious barrier to the widespread practical implementation of evidence therapy for cardiovascular diseases is financial constraints, which exacerbate low patient compliance and affect inequality in cardiovascular health indicators population, increasing morbidity and mortality. At the level of healthcare systems in different countries, drug provision is recognized as an effective tool for increasing patient adherence to treatment and improving clinical outcomes. The problematic article discusses the preferential drug program within the federal project for control of cardiovascular diseases. The key principles for forming priority groups, mechanisms and stages of program implementation are outlined. Monitoring the program's effectiveness made it possible to identify reserves and prospects for its further strategic development.

Keywords: cardiovascular diseases, drug provision, federal project for control of cardiovascular diseases, prevention.

Relationships and Activities: none.

¹Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; ²Central Research Institute for Healthcare Management and Informatization, Moscow; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Kamkin E. G. ORCID: 0000-0003-1358-110X, Karakulina E. V. ORCID: 0000-0001-5222-1620, Astapenko E. M. ORCID: 0000-0002-0986-8506, Gulshina V. A. ORCID:

0009-0007-4819-4405, Moskalev A. A. ORCID: 0009-0005-0869-2456, Starovoitova A. S. ORCID: 0000-0002-3115-3427, Mazygula E. P. ORCID: 0009-0007-8509-0488, Tautova Z. N. ORCID: 0009-0002-1647-182X, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Medvedeva E. A.* ORCID: 0000-0002-5130-5192, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Zagorodnikova K. A. ORCID: 0000-0002-5251-5319, Fedorenko A. A. ORCID: 0000-0002-9836-7841, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
elena5583@mail.ru

Received: 14.05.2025 **Revision Received:** 19.05.2025 **Accepted:** 09.06.2025

For citation: Kamkin E. G., Karakulina E. V., Astapenko E. M., Gulshina V. A., Moskalev A. A., Starovoitova A. S., Mazygula E. P., Tautova Z. N., Zvartau N. E., Medvedeva E. A., Solovieva A. E., Zagorodnikova K. A., Fedorenko A. A., Yakovlev A. N., Villevalde S. V., Shlyakhto E. V. Preferential drug program for patients within the federal project for control of cardiovascular diseases: implementation strategy, results and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6391. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6391. EDN: TYQUTG

Роль лекарственного обеспечения в системе мероприятий по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями

На протяжении последних десятилетий ведущую причину преждевременной утраты трудоспособности и смертности во всём мире составляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Развитие большинства (70%) из них обусловлено модифицируемыми факторами риска, что подчеркивает колоссальный потенциал профилактических мероприятий [2]. В сочетании с изменениями образа жизни, своевременная и оптимальная медикаментозная терапия факторов риска и установленных ССЗ позволяет предотвратить или отдалить время развития осложнений и повторных событий и обеспечить качественную и продолжительную жизнь населения [3]. Тем не менее данные российских и зарубежных исследований демонстрируют недостаточное использование современной медикаментозной терапии в реальной клинической практике, что значительно снижает ожидаемый потенциал по улучшению показателей здоровья населения [4].

Одним из организационных барьеров для широкого практического внедрения доказанной медикаментозной терапии ССЗ являются финансовые ограничения, которые усугубляют низкую приверженность пациентов к лечению, влияют на неравенство в показателях сердечно-сосудистого здоровья населения, повышение заболеваемости и смертности. На уровне системы здравоохранения обеспече-

ние доступности лекарственных препаратов в рамках программ льготного лекарственного обеспечения признано эффективным инструментом повышения приверженности пациентов к лечению и улучшения клинических исходов [5]. Еще в 2013г Всемирная организация здравоохранения в Глобальном плане действий по снижению смертности от неинфекционных заболеваний на 25% к 2025г одной из главных целей определила необходимость обеспечения доступности лекарств для профилактики инфарктов миокарда (ИМ) и мозговых инсультов¹. Всемирная федерация сердца также обозначила обеспечение кардиотропными лекарственными препаратами как основополагающее мероприятие в борьбе с ССЗ². Международный опыт расширения страхового покрытия населения продемонстрировал снижение смертности от ССЗ на 4,3 случая на 100 тыс. населения в год с учётом демографических, экономических и клинических различий. При этом в группе трудоспособного населения (от 45-64 лет), уязвимой в плане развития сердечно-сосудистых событий, скорректированные по возрасту показатели сердечно-сосудистой смертности также были зна-

¹ Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization, 2014. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>.

² World Heart Federation. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland; 2023. Available at <https://world-heart-federation.org/resource/world-heart-report-2023/>.

чительно ниже при реализации расширенного страхового покрытия [6].

В Российской Федерации (РФ) в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ФП БССЗ) Национального проекта "Здравоохранение" с 2020г действует программа лекарственного обеспечения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ЛОФП). В представленной проблемной статье подробно описываются стратегия реализации действующей программы, результаты и перспективы её расширения.

Формирование программы лекарственного обеспечения в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями"

Реализация доступности лекарственной помощи населению является важной стратегией среди комплексных мер социальной поддержки в области здравоохранения.

Изначально в 1994г льготное лекарственное обеспечение граждан РФ в амбулаторных условиях было организовано в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (далее — постановление № 890) в рамках полномочий субъектов РФ. Реализуется бесплатное обеспечение лекарственными средствами пациентов с ИМ в первые 6 мес. после события, обеспечение антикоагулянтами на постоянной основе пациентов после протезирования клапанов сердца, кроме того, для отдельных категорий граждан определена возможность получения лекарств с 50% скидкой.

В соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ "О государственной социальной помощи" льготное лекарственное обеспечение препаратами для лечения ССЗ осуществляется амбулаторно для определённых категорий граждан, в т.ч. инвалидов (федеральные льготники). В дальнейшем путем внесения изменений в Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ с 2005г было введено дополнительное лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан из числа лиц, имеющих право на лекарственное обеспечение в рамках постановления № 890, за счет средств субвенции из федерального бюджета.

В 2018г Указом Президента РФ от 07.05.2018 № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года" была сформулирована национальная цель по повышению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024г (до 80 лет к 2030г). С учетом высокой смертности при ССЗ и доли в структуре общей смертности (47% в 2018г), обеспечение доступности лечения

ССЗ, которое эффективно в отношении снижения ассоциированных социально-экономических последствий, стало отдельной стратегически важной задачей. В связи с этим программа лекарственного обеспечения была выделена как одно из мероприятий ФП БССЗ Национального проекта "Здравоохранение", направленных на достижение целевого показателя смертности от ССЗ до уровня ниже 450 случаев на 100 тыс. населения и национальной цели развития страны в целом.

Принципы формирования (приоритетные группы, лекарственные препараты, сроки обеспечения)

Учитывая различную распространённость ССЗ и их вклада в структуру смертности, при формировании условий реализации новой программы ЛОФП использован принцип приоритизации с выделением приоритетных целевых групп. Опыт реализации мероприятий по профилактике ССЗ позволил сформулировать следующие критерии для их выбора:

- Неблагоприятный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых событий и смерти;
- Наличие лечения, значимо улучшающего прогноз, с доказанным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых и любых причин;
- Доступный резерв оптимизации оказания помощи: улучшение учёта пациентов и преемственности между этапами с применением цифровых технологий, совершенствование маршрутизации с учётом инфраструктуры и кадрового потенциала.

В связи с налаженной схемой маршрутизации и развернутой сетью региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений в РФ начальным направлением новой программы ЛОФП стала комплексная вторичная профилактика осложнений ССЗ и смерти у пациентов с перенесенными острыми событиями и вмешательствами (рис. 1). Для данной группы пациентов наиболее уязвимым является первый год после события [7]. По данным метаанализа одновременное назначение 4 групп лекарственных препаратов (антиагрегантов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов) ассоциировано с наиболее эффективным снижением общей смертности (рис. 2 А) [8]. Отсутствие какого-либо компонента терапии нарушает целостность "пазла" вторичной профилактики и приводит к значимому снижению эффективности (рис. 2 А). Алгоритм лечения конкретной сердечно-сосудистой нозологии определяется актуальными клиническими рекомендациями, в которых отражены необходимые компоненты оптимальной медикаментозной терапии с учетом доказанного влияния на прогноз.

Таким образом, в 2020г в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями определён перечень из 23 международных непатентованных наи-

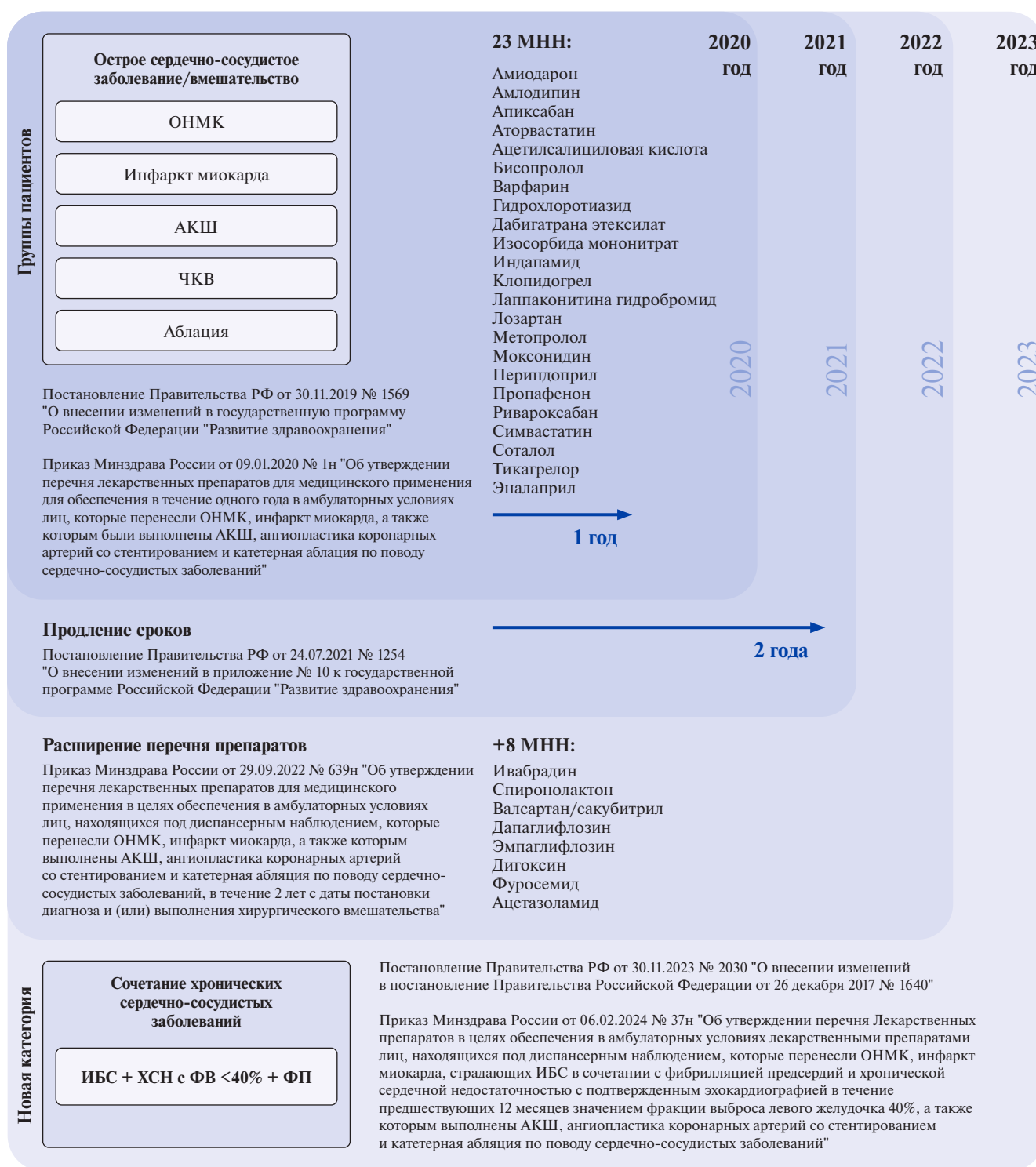


Рис. 1. Этапы расширения программы ЛОПФ обеспечения на амбулаторном этапе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНН — международное непатентованное наименование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РФ — Российская Федерация, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

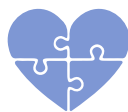
менований лекарственных препаратов различных классов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для обеспечения пациентов 5 целевых групп в течение

1 года после индексного сердечно-сосудистого события: острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ИМ, аортокоронарного шунтирования (АКШ), ангиопластики коронарных артерий со стентированием

А. Установленные атеросклеротические ССЗ (перенесенный ОКС, инсульт, стабильная ИБС)

Снижение риска смерти от всех причин

4 класса препаратов против 0-1



на 50%

Относительный риск 0,50 (0,40-0,64)

3 класса препаратов против 0-1



на 41%

Относительный риск 0,59 (0,49-0,69)

2 класса препаратов против 0-1



на 33%

Относительный риск 0,67 (0,60-0,76)

Б. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

Снижение риска смерти от всех причин

4 класса препаратов (АРНИ+ББ+АМР+иНГЛТ2) против 0



на 61%

Относительный риск 0,39 (0,31-0,49)

3 класса препаратов (АРНИ+ББ+АМР) против 0



на 56%

Относительный риск 0,44 (0,37-0,54)

2 класса препаратов (АРНИ+ББ) против 0



на 42%

Относительный риск 0,58 (0,50-0,68)

Рис. 2. Снижение риска смерти от всех причин на фоне оптимальной терапии (4 класса препарата) по сравнению с терапией, не включающей все необходимые компоненты при атеросклеротических ССЗ [8] и ХСНнФВ [20].

Сокращения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокатор, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

тированием или катетерной аблации по поводу ССЗ (рис. 1).

Кроме убедительных доказательств пользы терапии данными препаратами, полученных в спланированных клинических исследованиях, особый интерес представляет их эффективность в реальной клинической практике среди пациентов приоритетных групп. Например, данные крупного шведского регистра SWEDHEART продемонстрировали исключительное значение статинов у пациентов после АКС: продолжающееся лечение данной группой препаратов независимо от дозы было связано со значимым снижением риска больших сердечно-сосудистых событий на 44%, смерти от всех причин на 47%, сердечно-сосудистой смерти на 46%, ИМ на 39%, инсульта на 34%, новой реваскуляризации на 21% и деменции на 26%, причём в моделях осуществлялась коррекция рисков с учётом возраста, пола, коморбидных состояний и времени лечения другими классами лекарственных средств для вторичной профилактики [9].

Механизмы реализации

В программу ЛОФП включаются выделенные категории пациентов высокого сердечно-сосудистого риска за исключением пациентов, имеющих право на социальные льготы в соответствии с ФЗ № 178. Ключевым условием для реализации программы в РФ стало установление диспансерного наблюдения (ДН) за пациентами, которое отражает концептуальную значимость преемственности между стационарным и амбулаторным этапами оказания помощи. Реализация ЛОФП при условии ДН позволяет обеспечить непрерывность лечения пациента после завершения госпитального этапа, определить график визитов и порядок обследования для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии. Такой "бесшовный" путь получения медицинской помощи пациентами является ключевым элементом оказания помощи.

Крайне важной составляющей для успешной реализации программ обеспечения населения лекарственными препаратами является приверженность

пациентов к лечению. Кроме уже используемой в рамках программы ЛОФП стратегии снижения финансового бремени, в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике активно изучаются другие решения для оптимизации приверженности к лечению: обучение пациентов, внедрение напоминаний о приеме лекарственных препаратов, когнитивные поведенческие вмешательства, рационализация режимов дозирования лекарств и другие [10]. Использование комплекса мероприятий с учётом их эффективности и ограничений у отдельных когорт пациентов представляется важным шагом повышения приверженности к длительной терапии в ходе реализации программы ЛОФП.

Необходимо отметить, что наряду с такими универсальными мерами повышения эффективности программы, как масштабная информационная кампания среди пациентов и врачебного сообщества, с целью удержания пациента в системе амбулаторной медицинской помощи, обеспечения регулярности посещений, контроля приверженности и своевременной коррекции качественного состава и доз лекарственных препаратов в большинстве регионов РФ реализована приоритетная выдача рецептов на 1-3 мес. (а не на 6 мес.). Во избежание перерывов в приеме препаратов в медицинских организациях, оказывающих стационарную медицинскую помощь целевым группам и имеющим прикрепленное население, организована первая выдача лекарственных препаратов непосредственно при выписке. В ряде регионов формируются лучшие практики: дистанционная постановка на диспансерный учет и получение даты посещения врача поликлиники в день выписки путем записи стационарного пациента на амбулаторный прием в единой медицинской информационной системе, проактивный телемониторинг пациентов целевых групп средним медицинским персоналом кабинетов вторичной профилактики (кабинетов "высокого риска") с оценкой знаний аспектов самоконтроля заболевания, клинического статуса, принимаемой лекарственной терапии. Отдельным направлением развития является создание регионального регистра с целью оперативного мониторинга реализации программы ЛОФП.

Развитие за период 2021-2024гг

В 2021г срок ЛОФП ранее выделенных групп был продлен до двух лет. Увеличение периода обеспечения бесплатными лекарственными препаратами обусловлено тем, что высокий риск неблагоприятных исходов наблюдается не только в течение первого года после перенесённого события, но и в течение последующего периода наблюдения. После перенесённого ОНМК повторный инсульт развивается у каждого 8-12 пациента в течение первого года, в 10,8-12,1% случаев в течение двух лет после индексного события [11, 12]. По данным крупного

регистра CathPCI, включающего >300 тыс. пациентов, подвергшихся как экстренным, так и плановым чрескожным коронарным вмешательствам, общая смертность в первый год после процедуры составила 8,6%, в течение двух и трёх лет наблюдения — 13,5% и 18,7%, соответственно [13]. Обеспечение лекарственными препаратами на протяжении срока, превышающего один год, имеет доказанное влияние на снижение риска смерти и позволяет увеличить приверженность на второй год терапии как минимум на 20%. Анализ данных крупного наблюдательного исследования в Великобритании демонстрирует, что у пациентов с ИМ, осложненным сердечной недостаточностью, терапия ацетилсалициловой кислотой и статинами по сравнению с ее отсутствием ассоциировалась со снижением риска смерти от всех причин в течение 2 лет в среднем на 16% [14]. Проведённые исследования показали, что приверженность к лекарственной терапии у пациентов, перенесших острые коронарные события, прогрессивно снижается с течением времени, и спустя год составляет не более 37% для основных классов лекарственных препаратов [15]. При этом через 2 года после перенесённого ИМ в группе полностью приверженных пациентов частота сердечно-сосудистых событий значительно ниже, чем в группе частично приверженных и неприверженных (18,9%, 26,3% и 24,7%, соответственно; $p < 0,05$) [16], а обеспечение лекарственными препаратами достоверно увеличивает приверженность к их основным классам в 1,6 раза [17].

Следующим важным шагом развития проекта стало расширение в 2022г перечня лекарственных препаратов на 8 международных непатентованных наименований (рис. 1), направленных на снижение риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Целесообразность такого расширения терапии обусловлена тем, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и перенесённый ИМ являются ведущими причинами развития ХСН в российской популяции [18]. Развитие декомпенсации ХСН крайне неблагоприятно влияет на прогноз пациента: смертность в течение 1 мес. и 1 года после выписки достигает 13% и 43%, соответственно [19]. Применение рекомендованной квадротерапии у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ) значительно улучшает прогноз: для 50-летних пациентов увеличивает продолжительность жизни на 7,9 лет по сравнению с плацебо, для возрастных категорий 60 и 70 лет — на 6,6 и 5,4 года, соответственно [20]. Использование четырехкомпонентной терапии приводит к наилучшим результатам снижения риска общей смерти по сравнению с трёх- и двухкомпонентной терапией (рис. 2 Б) [8].

Развитие специализированной модели медицинской помощи при ХСН во многих регионах [21-23] и появление предварительных данных крупного на-

блюдательного исследования ХСН в РФ [24] способствовало утверждению в конце 2023г новой группы пациентов в программе ЛОФП. Категория была сформулирована как пациенты, страдающие ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий и ХСН с подтвержденным эхокардиографией в течение предшествующих 12 мес. значением ФВ левого желудочка $\leq 40\%$, с гарантией обеспечения лекарственными препаратами на всё время реализации ФП БССЗ (рис. 1). Среди пациентов с различными фенотипами ХСН наиболее высокому риску смерти подвержены пациенты именно с ХСНнФВ: 109 случаев на 1000 пациенто-лет по сравнению с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ (63 и 75 на 1000 пациенто-лет, соответственно) [25]. Кроме того, риск смерти при ХСНнФВ ишемического генеза в 1,84 раза выше, чем при ХСНнФВ неишемического генеза [26]. У пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с ИБС по данным российских амбулаторных и госпитальных регистров РЕКВАЗА в 90% случаев диагностировалась ХСН, повышался риск смерти от всех причин в 2,9 раза, развития нефатального ИМ в 3,1 раза по сравнению с пациентами без ИБС [27]. У данной категории пациентов с учетом частоты смерти и других неблагоприятных событий и потенциала медикаментозной терапии абсолютная польза от обеспечения лекарственными препаратами максимальна. В этой группе высокая стоимость прямых пероральных антикоагулянтов и новых классов лекарственных препаратов для лечения ХСНнФВ (валсартан + сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин) является наибольшим барьером для достижения оптимальной медикаментозной терапии и улучшения выживаемости.

Механизмы мониторинга статуса реализации и результативность

С учетом появления отдельного направления по ЛОФП в 2020г в паспорт проекта добавлен результат "Обеспечена профилактика развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении", а с 2021г — отдельный целевой показатель "Доля лиц, которые перенесли ОНМК, ИМ, а также которым были выполнены АКШ, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция, бесплатно получавших необходимые препараты" и его плановые значения. Для регулярного контроля за достижением результата и мониторинга общего статуса реализации программы ЛОФП в 2020г на базе автоматизированной системы мониторинга медицинской статистики Федерального государственного бюджетного учреждения "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России создана отдельная форма

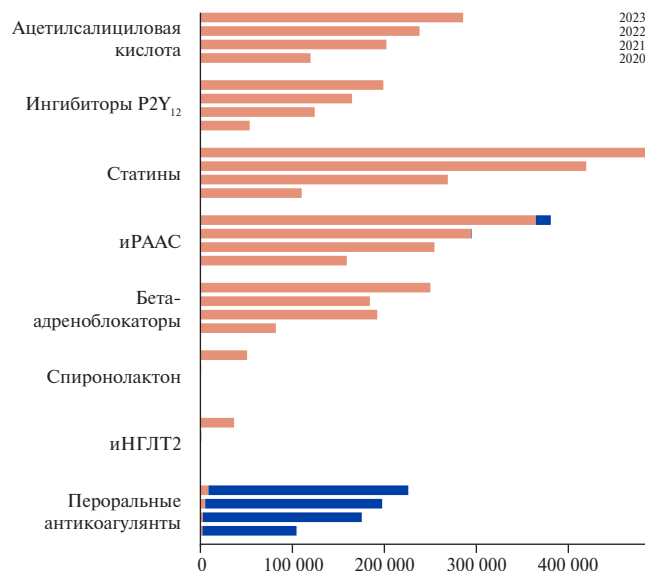


Рис. 3. Расчетное количество пациентов, обеспеченных льготными лекарственными препаратами по классам в течение 2020-2023гг, с учетом количества отпущенных лекарственных средств.

Примечание: внутри иРААС синим цветом выделено количество пациентов, обеспеченных валсартаном + сакубитрилом, внутри пероральных антикоагулянтов синим цветом выделено количество пациентов, обеспеченных прямыми пероральными антикоагулянтами. Данные на основе мониторинга Автоматизированной системы мониторинга медицинской статистики. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Таблица 1

Плановое и фактическое значения целевого показателя "Доля лиц, которые перенесли ОНМК, ИМ, а также которым были выполнены АКШ, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ, бесплатно получавших в отчетном году необходимые лекарственные препараты в амбулаторных условиях" в 2021-2023гг

Год	Плановое значение, %	Фактическое значение, %
2021	80	84,1
2022	85	92,9
2023	90	95

Примечание: плановое значение соответствует целевым значениям, представленным в Паспорте ФП БССЗ с 2021 по 2023 гг. Фактическое значение представлено в соответствии с окончательными данными опубликованными на портале Единой межведомственной информационно-статистической системы Федеральной службы государственной статистики (<https://fedstat.ru/indicator/61221>).

для заполнения специалистами, ответственными за организацию ЛОФП со стороны региональных органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья.

За 2020-2023гг 1994406 пациентов были обеспечены лекарственными препаратами на льготной основе. Обращает внимание рост количества отпущен-

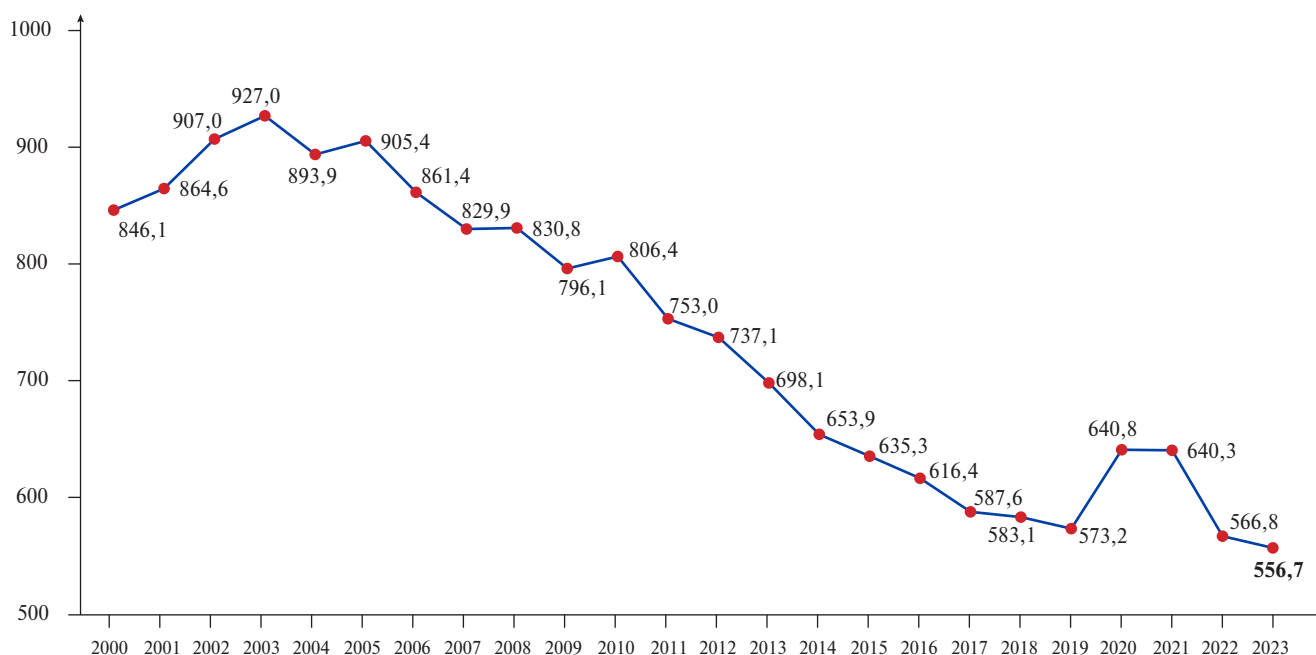


Рис. 4. Динамика показателя смертности от БСК за 2000–2023гг (на 100 тыс. населения).

Примечание: согласно окончательным данным Федеральной службы государственной статистики.

ных лекарств по всем группам сердечно-сосудистой терапии с 2020 по 2023г (рис. 3), с особенно значимым приростом обеспечения статинами и ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. На протяжении последних трех лет плановые значения целевого показателя в РФ были выполнены (табл. 1).

Благодаря комплексу мероприятий ФП БССЗ, в т.ч. и реализации доступности жизнесберегающих лекарственных препаратов после острых сердечно-сосудистых событий и вмешательств, по итогам 2023г в РФ удалось достичь самого низкого показателя смертности от болезней системы кровообращения за предшествующие три десятилетия³ (рис. 4). По сравнению с 2019, 2020 и 2022гг в 2023г зарегистрировано снижение показателей смертности от хронической ИБС (на 1,9%, 15,7% и 2,1%), ИМ (на 16,4%, 21,4% и 5,5%), инсульта ишемического (на 14,8%, 20,9% и 5,2%) и геморрагического (на 9,5%, 10,1% и 3,9%). Наряду с этим по данным формы федерального статистического наблюдения № 12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации" отмечается существенное снижение случаев повторных ИМ, несмотря на рост заболеваемости ИМ в целом (рис. 5). Рассчитано, что по сравнению со средним показателем общей заболеваемости повторным ИМ в 2015–2019гг за период реализации программы ЛОФП в 2020–2023гг предотвращено 32727

повторных случаев ИМ. Кроме того, наблюдается увеличение доли пациентов с зарегистрированными формами ИБС, взятых под ДН (рис. 6).

Несмотря на очевидный прогресс в снижении бремени ССЗ, точная оценка результативности действующей программы ЛОФП представляет собой сложную задачу. Во-первых, старт реализации совпал с периодом распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пандемия COVID-19 оказала влияние на все аспекты жизни населения, в т.ч. изменила наблюдаемый в 2019г тренд к неуклонному снижению смертности от ССЗ. Рост смертности от ССЗ был связан как с прямыми неблагоприятными эффектами COVID-19 на сердечно-сосудистую систему [28], так и с косвенным влиянием за счет колоссальной нагрузки на систему здравоохранения и строгих противоэпидемических мер. Во-вторых, назначение и отпуск лекарственного препарата на льготной основе и удержание пациента в программе ЛОФП тесно взаимосвязано с множеством других аспектов — информированием и приверженностью пациентов, преемственностью медицинской помощи, привлекательностью медицинских организаций амбулаторного звена, территориальной доступностью и удобством отпуска лекарств в аптеках, кадровым обеспечением, региональным планированием и расчетом достаточности лекарственных препаратов, своевременностью перераспределения имеющихся остатков по аптечным учреждениям в целях их рационального расходования. В-третьих, для большинства нозологических групп на сегодняшний день отсутствует система сбора статистической информации о повтор-

³ Здравоохранение. Федеральная служба государственной статистики. — URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721#>.

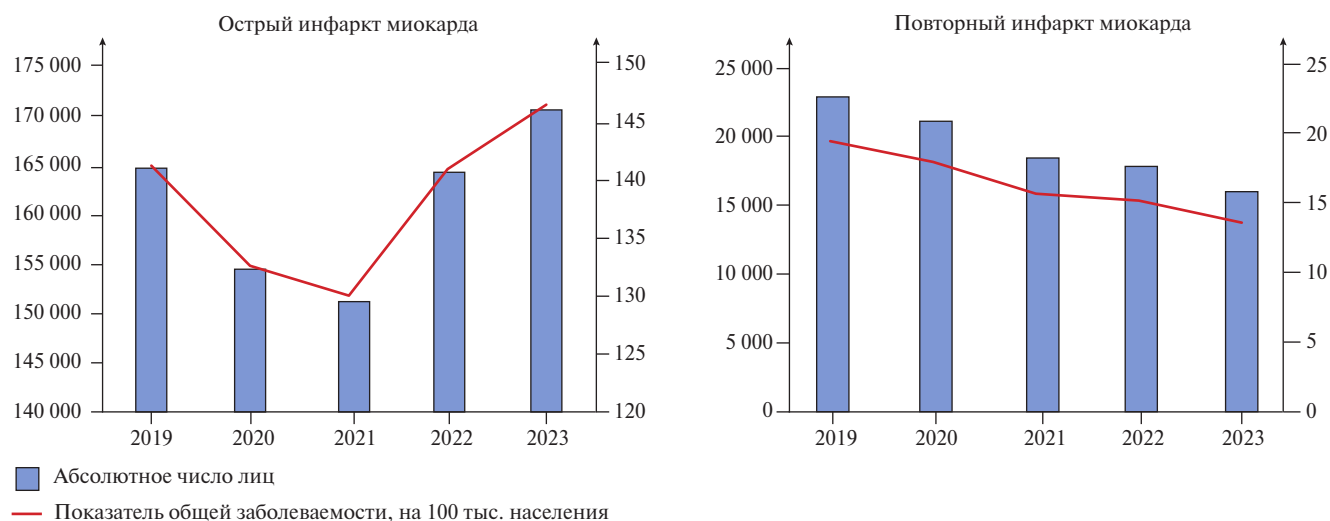


Рис. 5. Общая заболеваемость ИМ и повторным ИМ в 2019-2023гг.

Примечание: данные получены из сборников "Общая заболеваемость взрослого населения России" ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России.

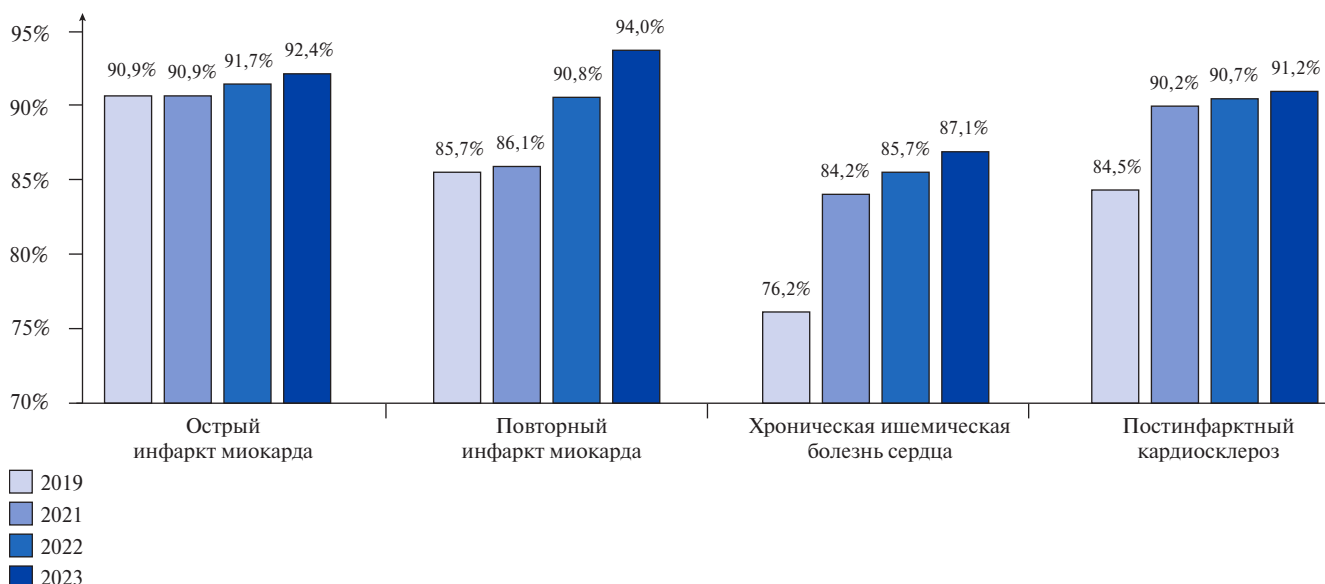


Рис. 6. Динамика доли взятых под ДН от всех зарегистрированных случаев по различным нозологическим формам ИБС в 2019 и 2021-2023гг.

Примечание: данные форм федерального статистического наблюдения № 12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации" за 2019 и 2021-2023гг.

ных событиях. Кроме того, действующий мониторинг представляет сбор деперсонифицированных и агрегированных данных и не позволяет провести глубокий подгрупповой анализ исходов у пациентов, включенных в программу, в зависимости от количества отпущенных рецептов, частоты их возобновления, качественного состава терапии и других факторов. С целью комплексной оценки эффективности и качества мероприятий первичной и вторичной профилактики ССЗ в 2024г в качестве одного из ключевых показателей ФП БССЗ формирующегося нового Национального проекта "Продолжительная и активная жизнь" предложен показатель "Увеличение числа

лиц с болезнями системы кровообращения, проживших предыдущий год без острых сердечно-сосудистых событий, %".

Резервы улучшения и дальнейшие перспективы

В 2023г проведён анализ эффективности ДН и выполнения клинических рекомендаций при назначении лекарственных препаратов пациентам, выписанным из региональных сосудистых центров и/или первичных сосудистых отделений после перенесенного ИМ, получавшим льготные лекарственные препараты (неопубликованные данные). Основными резервами повышения эффективности реализации

программ вторичной профилактики стали меры, направленные на сокращение временного интервала с момента выписки из стационара до постановки на ДН у врача кардиолога и получения на руки необходимого набора лекарственных препаратов, в т.ч. в рамках программы ЛОФП, и меры, направленные на обеспечение высокого охвата программами вторичной профилактики, полноценной и длительной медикаментозной терапии и своевременного пополнения выданного пациенту на руки набора лекарственных препаратов в течение всего периода наблюдения. При этом трудности в реализации программ вторичной профилактики в ряде случаев имеют более глубокие причины и связаны с недостаточным развитием инфраструктуры, в первую очередь амбулаторного звена [29], нерешёнными кадровыми проблемами [30], недостаточным развитием информационных технологий [31] и проблемами внедрения и интеграции медицинских информационных систем на уровне региона. В целом для каждого региона РФ следует определить приоритетные цели по повышению эффективности реализации программ ДН и ЛОФП, для достижения которых должны быть пересмотрены и дополнены меры, включённые в региональные программы ФП БССЗ.

Литература/References

- GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100–32. doi:10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795–808.
- Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res*. 2017;120(2):366–80. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69–82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69–82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Soloveva AE, Yakovlev AN, Villevalde SV, et al. Prescription drug coverage in high cardiovascular risk patients as an important part of the national goals achievement. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;4:20–7. (In Russ.) Соловьёва А.Е., Яковлев А.Н., Виллевальде С.В. и др. Льготное лекарственное обеспечение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска как важный компонент достижения национальных целей. *Вестник Росздравнадзора* 2019;4:20–7. doi:10.35576/article_5d651dbc201140.18252870.
- Khatana SAM, Khatana SAM, Bhatla A, et al. Association of Medicaid Expansion With Cardiovascular Mortality. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):671–9. doi:10.1001/jamacardio.2019.1651.
- Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(3):172–83. doi:10.1093/ehjcc/cqw004.
- Ma TT, Wong ICK, Man KKC, et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1): e0210988. doi:10.1371/journal.pone.0210988.
- Pan E, Nielsen SJ, Mennander A, et al. Statins for secondary prevention and major adverse events after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(6): 1875–86.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.08.088.
- Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2021;374: n1493. doi:10.1136/bmj.n1493.
- Allen NB, Holford TR, Bracken MB, et al. Trends in one-year recurrent ischemic stroke among the elderly in the USA: 1994–2002. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:525–32.
- Hillen T, Coshall C, Tilling K, et al. Cause of stroke recurrence is multi-factorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34:1457–63.
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Prediction of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in older adults: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2012;125(12):1501–10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066969.
- Lewinter C, Bland JM, Crouch S, et al. Impact of aspirin and statins on long-term survival in patients hospitalized with acute myocardial infarction complicated by heart failure: an analysis of 1706 patients. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):95–102.
- Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka A, et al. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction. *Sci Rep*. 2020;10(1):12028.
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789–801. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.005.
- Kulik A, Desai NR, Shrank WH, et al. Full prescription coverage versus usual prescription coverage after coronary artery bypass graft surgery: analysis from the post-myocardial infarction free Rx event and economic evaluation (FREEE) randomized trial. *Circulation*. 2013;128(11 Suppl 1): S219–25.
- 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. *Kardiologia*. 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.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologia*. 2015;55(5):12–21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ–РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12–21.
- Tromp J, Ouwkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73–84. doi:10.1016/j.jchf.2021.09.004.

21. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
22. Reitblat OM, Airapetian AA, Lazareva NV, et al. Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(9):739-45. (In Russ.) Рейтблат О.М., Айрапетян А.А., Лазарева Н.В. и др. Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):739-45. doi:10.26442/00403660.2023.09.202370.
23. Boytsov SA, Blankova ZN, Svirida ON, et al. The first results of advanced medical care for chronic heart failure in different regions of the Russian Federation. Part I. Organization of care for chronic heart failure and prevalence of disease with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(2):19-28. (In Russ.) Бойцов С.А., Бланкова З.Н., Свирида О.Н. и др. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных регионах Российской Федерации. Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиологический вестник*. 2023;18(2):19-28. doi:10.17116/Cardiobulletin20231802119.
24. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593.
25. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1770-80. doi:10.1093/eurheartj/ehy005.
26. Narins CR, Aktas MK, Chen AY, et al. Arrhythmic and Mortality Outcomes Among Ischemic Versus Nonischemic Cardiomyopathy Patients Receiving Primary ICD Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(1):1-11. doi:10.1016/j.jacep.2021.06.020.
27. Loukianov MM, Martsevich SYu, Andrenko EYu, et al. Combination of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in Patients in Clinical Practice: Comorbidities, Pharmacotherapy and Outcomes (Data from the RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):702-11. (In Russ.) Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Андренко Е.Ю. и др. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):702-11. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-03.
28. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
29. Sayutina EV, Osadchuk MA, Romanov BK, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention after acute myocardial infarction: a modern view on the problem. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2021;27(6):571-87. (In Russ.) Саяутина Е.В., Осадчук М.А., Романов Б.К. и др. Кардиореабилитация и вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: современный взгляд на проблему. *Российский медицинский журнал*. 2021;27(6):571-87. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-6-571-587.
30. Villevalde SV, Zvartau NE, Yakovlev AN, et al. Association of medical staffing and outcomes in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4236. (In Russ.) Виллевальде С.В., Звартан Н.Э., Яковлев А.Н. и др. Ассоциации показателей обеспеченности квалифицированными кадрами и исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4236. doi:10.15829/1560-4071-2020-4236.
31. Bockeria LA, Sokolskaya MA, Shvartz VA. Modern tendencies in the use of information and telecommunication technologies in the treatment of patients with cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(9-10):656-64. (In Russ.) Бокерия Л.А., Сокольская М.А., Шварц В.А. Современные тенденции использования информационно-телекоммуникационных технологий в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Клиническая медицина*. 2020;98(9-10):656-64. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-656-664.

Факторы риска извитости коронарных артерий: оригинальное исследование

Еникеева А. Р.¹, Бузаев И. В.¹, Бадькова Е. А.¹, Лакман И. А.², Исхакова Ю. О.², Бикмеев А. Т.¹, Ильина А. А.¹, Худойбердиев Е. И.¹, Загидуллин Н. Ш.¹

Цель. Исследовать взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и извитостью коронарных артерий (ИКА) и определить предикторы риска развития ИКА.

Материал и методы. В ретроспективном нерандомизированном неконтролируемом исследовании было обследовано 296 пациентов с ишемической болезнью сердца, из них 148 с и 148 без ИКА по данным коронароангиографии.

Результаты. Наличие ИКА у пациентов коррелировало с возрастом манифестации — 0,154 ($p=0,008$) и стажем АГ — 0,148 ($p=0,011$). При создании логистической регрессии следующие факторы влияли на наличие ИКА: возраст манифестации АГ (отношение шансов (ОШ) 4,9, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,4-20,3), индекс массы тела (ОШ 4,3, 95% ДИ: 1,8-11,4), стаж АГ (ОШ 4,4, 95% ДИ: 2,0-9,9), сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе (ОШ 4,6, 95% ДИ: 1,1-19,5) и инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ 3,1, 95% ДИ: 1,3-8,7).

Заключение. Стаж и возраст манифестации АГ коррелировали с наличием ИКА, а возраст, индекс массы тела, сахарный диабет и инфаркт миокарда были факторами риска развития извитости.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, извитость коронарных артерий, факторы риска, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия.

Еникеева А. Р. — аспирант пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0009-0004-0249-0573, Бузаев И. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-0511-9345, Бадькова

Е. А. * — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8167-4271, Лакман И. А. — к.т.н., зав. лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Исхакова Ю. О. — магистрант кафедры биомедицинской инженерии, ORCID: 0009-0007-3883-0551, Бикмеев А. Т. — к.ф.-м.н., зав. лабораторией математического моделирования, ORCID: 0000-0002-3352-5255, Ильина А. А. — лаборант-исследователь лаборатории математического моделирования, ORCID: 0009-0005-0825-5723, Худойбердиев Е. И. — студент, ORCID: 0009-0000-2304-1567, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИКА — извитость коронарных артерий, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 15.07.2024

Рецензия получена 15.12.2024

Принята к публикации 24.03.2025



Для цитирования: Еникеева А. Р., Бузаев И. В., Бадькова Е. А., Лакман И. А., Исхакова Ю. О., Бикмеев А. Т., Ильина А. А., Худойбердиев Е. И., Загидуллин Н. Ш. Факторы риска извитости коронарных артерий: оригинальное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6045. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6045. EDN: NUGPBI

Risk factors for coronary artery tortuosity: an original study

Yenikeeva A. R.¹, Buzaev I. V.¹, Badykova E. A.¹, Lakman I. A.², Iskhakova Yu. O.², Bikmееv A. T.¹, Ilyina A. A.¹, Khudoyberdiev E. I.¹, Zagidullin N. Sh.¹

Aim. To study the relationship between hypertension (HTN) and coronary artery tortuosity (CAT), as well as to determine the predictors of coronary artery tortuosity (CAT).

Material and methods. In this retrospective, non-randomized, uncontrolled study, 296 patients with coronary artery disease were examined, including 148 with and 148 without CAT according to coronary angiography.

Results. CAT in patients correlated with the age of manifestation — 0,154 ($p=0,008$) and the duration of HTN — 0,148 ($p=0,011$). Logistic regression revealed the following factors influencing CAT: age of HTN manifestation (odds ratio (OR) 4,9, 95% confidence interval (CI): 1,4-20,3), body mass index (OR 4,3, 95% CI: 1,8-11,4), HTN duration (OR 4,4, 95% CI: 2,0-9,9), diabetes/impaired glucose tolerance (OR 4,6, 95% CI: 1,1-19,5) and a prior myocardial infarction (OR 3,1, 95% CI: 1,3-8,7).

Conclusion. The duration and age of HTN manifestation correlated with CAT presence, while age, body mass index, diabetes, and myocardial infarction were risk factors for tortuosity development.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery tortuosity, risk factors, hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia.

Yenikeeva A. R. ORCID: 0009-0004-0249-0573, Buzaev I. V. ORCID: 0000-0003-0511-9345, Badykova E. A. * ORCID: 0000-0002-8167-4271, Lakman I. A. ORCID: 0000-0001-9876-9202, Iskhakova Yu. O. ORCID: 0009-0007-3883-0551, Bikmееv A. T. ORCID: 0000-0002-3352-5255, Ilyina A. A. ORCID: 0009-0005-0825-5723, Khudoyberdiev E. I. ORCID: 0009-0000-2304-1567, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
lnurova@mail.ru

Received: 15.07.2024 **Revision Received:** 15.12.2024 **Accepted:** 24.03.2025

For citation: Yenikeeva A. R., Buzaev I. V., Badykova E. A., Lakman I. A., Iskhakova Yu. O., Bikmееv A. T., Ilyina A. A., Khudoyberdiev E. I., Zagidullin N. Sh. Risk factors for coronary artery tortuosity: an original study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6045. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6045. EDN: NUGPBI

Ключевые моменты

- Наличие извитости коронарных артерий может свидетельствовать о сопутствующей васкулопатии и микрососудистой ишемии.
- Наличие извитости коронарных артерий коррелировало со временем манифестации артериальной гипертензии.
- Факторами риска наличия извитости коронарных артерий явились возраст, индекс массы тела, сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе и постинфарктный кардиосклероз.

Key messages

- Coronary artery tortuosity may indicate concomitant vasculopathy and microvascular ischemia.
- Coronary artery tortuosity correlated with the time of hypertension manifestation.
- The risk factors for coronary artery tortuosity were age, body mass index, diabetes/impaired glucose tolerance, and prior myocardial infarction.

Ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, одной из наиболее частых причин преждевременной смерти и причиной множества случаев инвалидности в мире является артериальная гипертензия (АГ) [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30-45%, а с возрастом увеличивается, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [2]. Согласно прогнозу, к 2025г число пациентов АГ увеличится на 15-20% и достигнет почти 1,5 млрд [3].

Исследования показывают, что структурные изменения в коронарных артериях могут быть взаимосвязаны с АГ [4, 5]. Геометрическая форма петель и изгибов коронарных артерий регулирует кровоток и обеспечивает оптимальное кровоснабжение сердца. Извитость коронарных артерий (ИКА) определяется как S- или C-образное искривление, острый угол или кольцевая петля в русле артерии [4]. Она характеризуется наличием трех и более заметных изгибов на любом участке коронарной артерии, каждый из которых меняет направление на ≥ 45 градусов по сравнению с нормой [5]. Это влияет на коронарный кровоток, способствует образованию атеросклеротических бляшек, усложняет проведение коронароангиографии (КАГ) и стентирования артерий и увеличивает риск осложнений [4, 5]. В то же время, несмотря на единичные исследования по определению факторов риска развития ИКА [6], решение такой задачи требует уточнения.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ИКА, а также определить предикторы риска развития ИКА.

Материал и методы

В проспективном нерандомизированном неконтролируемом исследовании для изучения ИКА как фактора риска развития АГ была изучена когорта из 301 пациента (149 с ИКА и 152 — без ИКА). После удаления неполных записей в группах с ИКА и без нее осталось по 148 пациентов в каждой группе.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России, заседание № 6 от 24.06.2024. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследуемую когорту вошли пациенты с диагнозом нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в соответствии с действующими на момент исследования рекомендациями Минздрава России.

Из исследования были исключены пациенты с тяжелой соматической патологией.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании,
- пациенты с выраженной печеночной недостаточностью,
- пациенты с почечной недостаточностью, определяемой как снижение скорости клубочковой фильтрации — < 30 мл/мин/1,73 м²,
- пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения либо транзиторной ишемической атаккой в течение предшествующих 6 мес.,
- наличие одного из следующих заболеваний: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше 2Б стадии, наследственные либо приобретенные врожденные пороки сердца тяжелой степени, активные злокачественные заболевания, определяемые как достигнутая выживаемость без опухолей в течение 3 лет, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (III-IV стадия GOLD 2023 (глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких)), неконтролируемая бронхиальная астма (согласно Глобальной инициативе по борьбе с астмой, GINA 2021), острые инфекционные заболевания.

Данные критерии исключения были выбраны не в аспекте степени ИКА, а в отношении развития вторичной АГ/гипотензии. Предполагаем, что при наличии вторичной гипертензии взаимосвязь между

ней и ИКА не должна существовать. Анализировались следующие факторы: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), степени и стадии АГ, стаж АГ, возраст манифестации АГ, сопутствующие заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек).

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась при помощи электрокардиографов General Electric MAC 600, 800, 1200 в 12 стандартных отведениях на скорости 25 и 50 мм/с. Трансторакальная и стресс-эхокардиография проводилась по стандартному протоколу на аппарате General Electric Vivid E9 согласно методике, рекомендованной Американской эхокардиографической ассоциацией в стандартных позициях апикальным и парастернальным доступами.

Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось при использовании аппаратов Astrocord Holtersystem HE12N, комплекса "Кардиотехника" фирмы "Инкарт". Стресс-тест ЭКГ проводился на аппарате General Electric CardioSoft и MAC 1600 с использованием Тредмил T2100. Тест проводился по протоколам BRUCE и Mod.BRUCЕ. Чреспищеводная электрокардиостимуляция проводилась с использованием электрокардиостимуляторов УЭКМ-03 фирмы "Сентал" (г. Казань) пациентам с умеренной и высокой предтестовой вероятностью с противопоказаниями для прохождения стресс-теста с физической нагрузкой.

КАГ проводилась на ангиографической установке Phillips Alura со скоростью записи 12 кадров в сек. Размер фокусного поля (увеличение) 20 см. Достигалось "тугое" контрастирование каждого сегмента коронарных артерий — равномерное заполнение контрастным веществом без смывов или потоков неконтрастированной крови, на протяжении не менее 2 сердечных циклов систола-диастолы.

Ввиду отсутствия в настоящее время утвержденной классификации ИКА, методов объективной оценки степени извитости, запись об имеющейся умеренной/выраженной ИКА в протокол КАГ вносилась на основании субъективного мнения рентгенохирурга, выполняющего процедуру, и заведующего отделением рентгенохирургии, оценивающего запись КАГ.

Для оценки распределения признаков в группах исследования рассчитывали медиану (Me) и межквартильный размах (Q_1 ; Q_3) — для непрерывных признаков, не подчиняющихся нормальному распределению, и m — среднее значение и σ — стандартное отклонение для нормально распределенных признаков, а также абсолютные и относительные частоты (в %) — для категориальных признаков.

Для оценки связи между упорядоченными характеристиками (степени, стадии АГ) рассчитывали коэффициенты взаимной сопряженности Чупрова, его интерпретацию проводили согласно шкале — связь умеренная при значении в интервале 0,25-0,4, связь

сильная при значении $>0,4$. Так как проверить статистическую значимость коэффициента взаимной сопряженности Чупрова нельзя, то использовали подход на основе расчета χ^2 для соответствующей (в нашем случае шестипольной) таблицы сопряженности. На основании полученного значения χ^2 -статистики определяли значения коэффициента сопряженности в соответствии с p -уровнем в интервале 0,01-0,05, и в соответствии с p -уровнем $<0,01$. Считали, что соответствие коэффициента сопряженности Чупрова $0,01 < p < 0,05$ может соответствовать умеренной связи, а соответствие коэффициента $p < 0,01$ может соответствовать сильной связи. Подход такой косвенной оценки статистической значимости коэффициентов сопряженности Чупрова описан в [7]. Для исследования связи между бинарной переменной (наличие/отсутствие ИКА) и непрерывными числовыми признаками рассчитывали точечные бисериальные коэффициенты корреляции. Для оценки применимости выводов на основе расчета бисериальных коэффициентов корреляции признаки проверяли предварительно на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка.

Для выявления предикторов риска развития ИКА использовали логистическую регрессию, без предварительного преобразования регрессоров, но для улучшения ее интерпретации все признаки были категоризованы согласно методу WOE (Weight of Evidence). Данный подход используется в медицинском анализе для улучшения интерпретации логистических моделей и повышения ее прогностической способности (например, [8, 9]).

При выполнении процедуры метода WOE исходная количественная переменная разбивалась на несколько групп в соответствии с равенством перцентилей, далее для каждой сформированной группы определяли доли пациентов с ИКА и без нее, после чего на основе полученных значений рассчитывали показатель веса WOE:

$$WOE_i = \ln \left(\frac{d_i^{(1)}}{d_i^{(2)}} \right),$$

где: $d_i^{(1)}$ — доля пациентов с ИКА в категории разбиения, $d_i^{(2)}$ — доля пациентов без ИКА в категории разбиения.

Логистическую регрессию по преобразованным с помощью WOE-метода признакам оценивали методом максимального правдоподобия. Качество согласованности предсказанных по модели и фактических значений проверяли с помощью KS-теста: если $p > 0,2$, то считали, что расчетные и фактические значения хорошо согласованы. Здесь в тесте Колмогорова-Смирнова (KS-тест) нулевой гипотезой служило предположение об отсутствии различий в кумулятивных распределениях фактических и модельных данных по пациентам с ИКА и без ИКА. Интерпретацию результатов проводили на основе расчета отношения шансов

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Вся когорта, n=296, Me (Q ₁ ; Q ₃)/m±σ	С ИКА, n=148, Me (Q ₁ ; Q ₃)/m±σ	Без ИКА, n=148, Me (Q ₁ ; Q ₃)/m±σ	p-уровень сравнения
Возраст, лет	65 (59; 71)	65 (58; 70)	65 (59; 71)	0,396 [‡]
Рост, см	169 (164; 173,5)	168 (162; 172)	170 (164; 174)	0,243 [‡]
Вес, кг	82 (73; 90,5)	82 (73; 90)	82 (73; 94,3)	0,419 [‡]
ИМТ, кг/м ²	28,7 (26,3; 32)	28,6 (26,2; 31,9)	29 (26,5; 32)	0,714 [‡]
АГ стаж, лет	10 (3; 11,75)	10 (3; 15)	10 (3; 10)	0,354 [‡]
Возраст манифестации АГ, лет	55,5±7,1	53,8±7,2	57,3±7,1	0,729 [#]

Примечание: [‡] — согласно критерию Манна-Уитни, [#] — согласно критерию Стьюдента для независимых выборок.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИКА — извитость коронарных артерий, ИМТ — индекс массы тела.

(ОШ) по каждому преобразованному признаку влияния, для которого определяли доверительный интервал (ДИ) при уровне 95%.

Для сравнения непрерывных признаков в группах, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерий Манна-Уитни, для признаков, подчиняющихся нормальному распределению, применяли тест Стьюдента для сравнения средних двух независимых выборок. Для сравнения частот номинальных признаков использовали критерий хи-квадрат, применяемый для четырехпольных таблиц сопряженности (в случае редких или отсутствия частот в одном из полей таблицы, в тесте хи-квадрат выполняли поправку Йейтса).

Все статистические расчеты проводили с использованием среды разработки R Studio и языка программирования R.

Результаты

На первом этапе исследования был проведен анализ показателей клинико-демографических характеристик 296 пациентов, заключающийся в т.ч. в сравнении групп с и без ИКА (табл. 1). Предварительно проведенный тест на нормальность Шапиро-Уилка показал наличие нормальности распределения только признака "Возраст манифестации АГ" в обеих группах пациентов (с ИКА и без ИКА). Достоверных различий в показателях между группами с и без ИКА согласно тестам Манна-Уитни и Стьюдента (для признака "Возраст манифестации АГ") не выявлено. Возраст манифестации АГ и стаж АГ определялись анамнестически.

В таблице 2 представлены результаты сравнения частоты номинальных признаков в группах пациентов с наличием/отсутствием ИКА, согласно тесту, "хи-квадрат". При сравнении было показано, что частота СД в купе с нарушением толерантности к глюкозе была выше в группе пациентов с ИКА (p=0,036), а для остальных признаков значимых различий выявлено не было.

Для оценки связи между наличием/отсутствием у пациента ИКА и стадиями АГ, степенями АГ и стадиями ХСН были определены коэффициенты взаим-

Таблица 2

Частота встречаемости признаков в группах пациентов с ИКА и без ИКА (по хи-квадрат)

Признаки	С ИКА, n=148	Без ИКА, n=148	p-уровень сравнения
Пол: М/Ж	М — 62 (41,9%) Ж — 86 (58,1%)	М — 52 (35,1%) Ж — 96 (64,9%)	0,233
АГ, n (%)	137 (91,9%)	136 (92,6%)	0,829
Из них:			
1 степень, n (%)	63 (46%)	62 (45,6%)	0,948
2 степень, n (%)	30 (21,9%)	34 (25%)	0,546
3 степень, n (%)	44 (32,1%)	40 (29,4%)	0,629
1 стадия, n (%)	0 (0%)	3 (2,2%)	0,246 [‡]
2 стадия, n (%)	8 (5,8%)	6 (4,4%)	0,593
3 стадия, n (%)	129 (94,2%)	128 (93,4%)	0,988
СД, n (%)	40 (27%)	25 (16,9%)	0,036 [*]
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (5,4%)	7 (4,7%)	0,792
ХБП, n (%)	4 (2,7%)	10 (6,8%)	0,101
Перенесенный ИМ, n (%)	34 (23%)	38 (25,7%)	0,588
Наличие ХСН, n (%)	124 (83,8%)	125 (84,5%)	0,874
Из них:			
1 стадия, n (%)	101 (81,4%)	92 (73,6%)	0,138
2А стадия, n (%)	19 (15,3%)	29 (23,2%)	0,116
2Б стадия, n (%)	4 (3,3%)	4 (3,2%)	0,991
Вазоспастическая стенокардия, n (%)	15 (10,1%)	14 (9,5%)	0,845
ТЭЛА после первичной КАГ, n (%)	1 (0,7%)	0	1,0 [‡]
ИМ после первичной КАГ, n (%)	0	1 (0,7%)	1,0 [‡]
ОНМК после первичной КАГ, n (%)	5 (3,4%)	5 (3,4%)	1,0 [‡]

Примечание: ^{*} — различия значимы при p<0,05, [‡] — в тесте хи-квадрат выполнялась поправка Йейтса.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИКА — извитость коронарных артерий, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ной сопряженности Чупрова (табл. 3). Полученные коэффициенты незначительные (не превышают значения 0,1), что свидетельствует об отсутствии связи

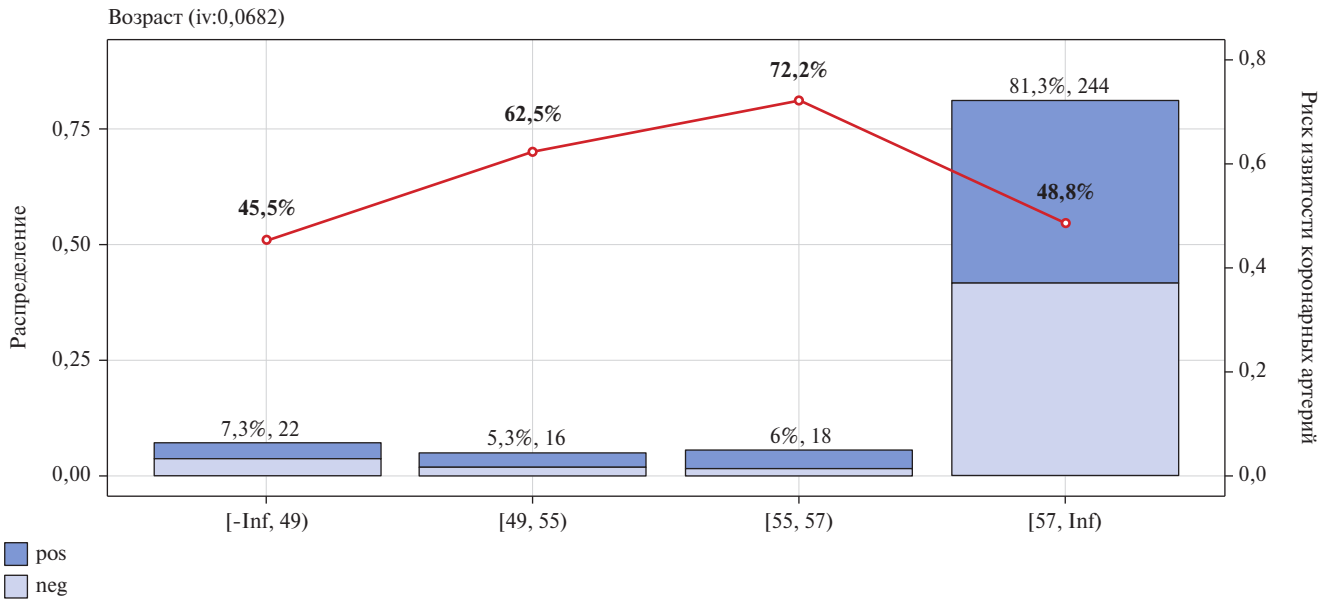


Рис. 1. Категорирование возраста пациента согласно методу WOE.

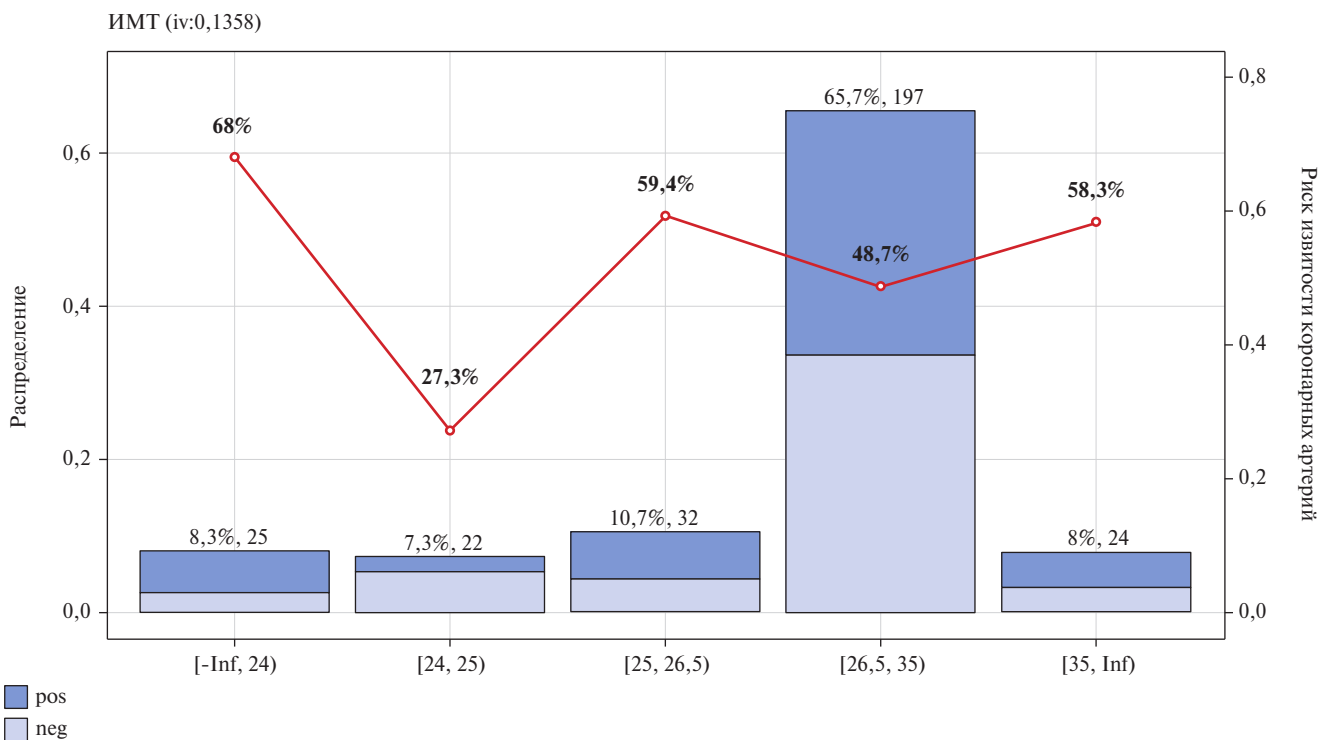


Рис. 2. Категорирование ИМТ пациента согласно методу WOE.

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

между рассматриваемыми признаками. У коэффициента Чупрова невозможно рассчитать его статистическую значимость, поэтому в выводах опирались на анализ самих расчетных значений коэффициентов.

Для оценки связи между отсутствием/наличием ИКА и возрастом манифестации АГ был определен точечный коэффициент бисериальной корреляции,

показавший наличие значимой устойчивой связи для стажа АГ — 0,148 ($p=0,011$).

Найденная связь между ИКА и возрастом манифестации АГ может быть взаимно обусловленной, т.е. двунаправленной. Поэтому была проверена гипотеза об обусловленности ИКА различными факторами влияния на основе применения модели логистической регрессии. Для лучшей её интерпретации непре-

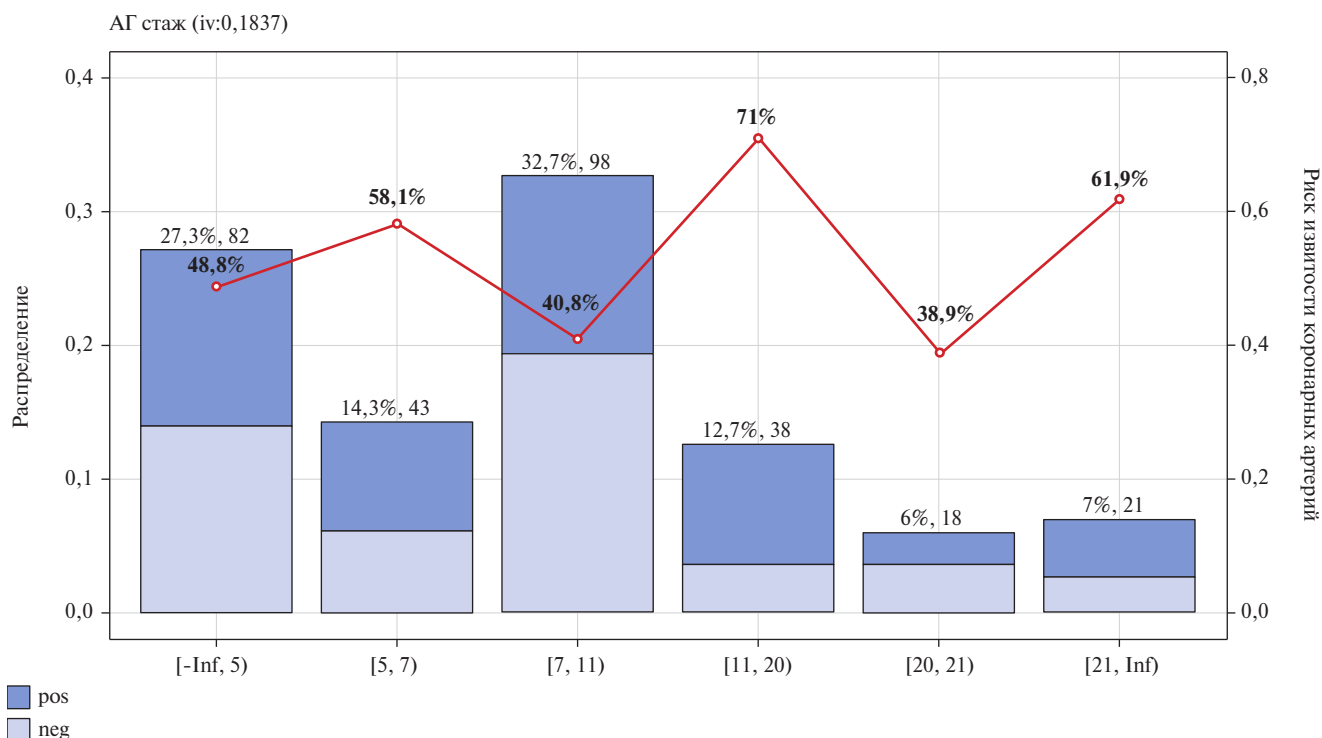


Рис. 3. Категорирование стажа АГ у пациента согласно методу WOE.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 3

Значение коэффициентов взаимной сопряженности Чупрова между ИКА, степенью и стадией АГ и наличием ХСН

Признак	АГ степени	АГ стадии	ХСН стадия
Группа ИКА	0,027	0,079	0,067

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИКА — извитость коронарных артерий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

рывные признаки были переведены в качественные переменные (категоризированы). Для этого использовали метод WOE, позволивший категоризовать признаки возраста на 4 категории (рис. 1), ИМТ — 5 (рис. 2) и стаж АГ — 6 (рис. 3). Разбиение числовых переменных на категории позволяет интерпретировать рассчитанные показатели ОШ при переходе пациента из одной категории в другую.

Результаты оценки моделирования ИКА на основе применения логистической регрессии, где в качестве предикторов риска рассматривались WOE-преобразованные признаки, представлены в таблице 4. В ней приводятся коэффициенты факторов влияния, их стандартные ошибки (SE), ОШ, ДИ с надежностью 95% и р-уровень их значимости. Полученная модель эффективно разделяет факторы по категориям ($KS=0,52$, $p=0,38$).

В результате значимое влияние на развитие ИКА оказывают возраст пациента с ОШ 4,9 (95% ДИ: 1,4-

Таблица 4

Результаты оценки логистической регрессии модели развития ИКА с WOE-преобразованными переменными

Признак	Коэффициент ±SE	ОШ, 95% ДИ	р-уровень
Свободный член	-0,0168±0,1639	0,983 (0,713-1,357)	0,919
Возраст_WOE	1,5927±0,6688	4,917 (1,423-20,314)	0,017*
Пол_WOE (м)	1,7878±1,1934	5,976 (0,588-64,405)	0,134
ИМТ_WOE	1,4666±0,4705	4,334 (1,784-11,434)	0,002**
Стаж АГ_WOE	1,5167±0,403	4,374 (2,032-9,941)	<0,001***
СД_WOE	1,5167±0,7199	4,557 (1,142-19,507)	0,035*
ПИКС_WOE	1,1365±0,4887	3,116 (1,247-8,693)	0,020*

Примечание: *, **, *** — статистическая значимость коэффициентов в модели регрессии при уровне $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет.

20,3), ИМТ — ОШ 4,3 (95% ДИ: 1,8-11,4), стаж АГ — ОШ 4,4 (95% ДИ: 2,0-9,9), наличие СД/нарушенной толерантности к глюкозе ОШ 4,6 (95% ДИ: 1,1-19,5) и постинфарктный кардиосклероз ОШ 3,1 (95% ДИ: 1,3-8,7).

Обсуждение

ИКА ухудшает возможности восстановления коронарного кровообращения при эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации, а также увеличивает степень ишемии миокарда [10]. Наличие ИКА может свидетельствовать о сопутствующей васкулопатии [11] и вызывать микрососудистую ишемию [12, 13].

Считается, что за развитие ИКА отвечает деградация эластина, ключевого компонента внеклеточного матрикса сосудистой стенки. ИКА является результатом адаптивных механизмов, которые изменяют морфологическую структуру и функциональные характеристики сердца в т.ч. и при воздействии высокого артериального давления [14].

Для исследования взаимосвязи между АГ и ИКА нами было исследовано 296 пациентов с ИКА и без неё по данным КАГ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом. Также был проведен корреляционный анализ, в ходе которого для переменных степени АГ, стадии АГ, стадии ХСН исследовались коэффициенты взаимной сопряженности Чупрова. Между ИКА и возрастом манифестации АГ показана слабая положительная корреляция, что означает более раннее появление АГ может быть связано с ИКА, а длительное течение АГ может ассоциироваться с некоторым нарастанием степени ИКА.

Полученные нами данные подтверждаются ранее проведенными исследованиями, в которых ИКА был фактором риска развития АГ [15] с ОШ 1,15-1,4.

Кроме того, в некоторых исследованиях также подтверждается значимая связь возраста манифестации АГ у пациента с ИКА [11]. В других исследованиях было показано, что такие факторы, как возраст, пол, генетические особенности, особенности образа жизни, наличие СД и других заболеваний, являются факторами риска развития ИКА [16, 17].

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являются небольшой размер выборки, одноцентровое исследование, субъективные оценки извести рентген-хирургами и отсутствие объективного контроля стажа АГ.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что по данным КАГ наличие ИКА у пациентов коррелировало с возрастом манифестации АГ. При создании логистической регрессии следующие факторы влияли на наличие ИКА: возраст (ОШ 4,9, 95% ДИ: 1,4-20,3), ИМТ (4,3, 95% ДИ: 1,8-11,4), стаж АГ (4,4, 95% ДИ: 2,0-9,9), СД/нарушение толерантности к глюкозе (4,6, 95% ДИ: 1,1-19,5) и постинфарктный кардиосклероз (3,1, 95% ДИ: 1,3-8,7). Дальнейшие исследования позволят определить степень ИКА по данным ангиографии и оценить влияние на развитие отдаленных конечных точек.

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

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy686.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)-17741-1.
- Ciurică S, Lopez-Sublet M, Loeys BL, et al. Arterial tortuosity: novel implications for an old phenotype. *Hypertension*. 2019;73(5):951-60. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11647.
- Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(5):656-62. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676.
- Yurdam F, Kış M, Demir Yu, et al. Predictors of coronary tortuosity in patients with chronic coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2023;63(8):56-61. (In Russ.) Юрдам Ф.С., Киш М., Юсуф Д. и др. Предикторы извитости коронарных артерий у больных с хроническим коронарным синдромом. *Кардиология*. 2023;63(8):56-61. doi:10.18087/cardio.2023.8.n2485.
- Tutunnik EI. Mathematical methods in psychology: study-methodological guidelines. *Electron. Spb.: SPbGIPSIR*, 2012; 172 p. (In Russ.) Тютюнник Е.И. Математические методы в психологии: учебно-методическое пособие. *Электрон. текстовые дан. СПб.: СПбГИПР*, 2012. 172 с.
- Jiang L, Yang Z, Wang D, et al. Diabetes prediction model for unbalanced community follow-up data set based on optimal feature selection and scorecard. *Digital Health*. 2024;10:20552076241236370. doi:10.1177/20552076241236370.
- Edlitz Y, Segal E. Prediction of type 2 diabetes mellitus onset using logistic regression-based scorecards. *Elife*. 2022;11: e71862. doi:10.7554/eLife.71862.
- Königstein M, Ben-Yehuda O, Redfors B, et al. Impact of Coronary Artery Tortuosity on Outcomes Following Stenting: A Pooled Analysis From 6 Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(9):1009-18. doi:10.1016/j.jcin.2020.12.027.
- Huang H, Fu JJ, Yao PG, et al. Age and duration of hypertension are associated with carotid artery tortuosity. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1307984. doi:10.3389/fneur.2024.1307984.
- Tapp RJ, Owen CG, Barman SA, et al. Associations of Retinal Microvascular Diameters and Tortuosity With Blood Pressure and Arterial Stiffness: United Kingdom Biobank. *Hypertension*. 2019;74(6):1383-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13752.
- Groves SS, Jain AC, Warden BE, et al. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *West Virginia Medical Journal*. 2009;105(4):14-8.
- Kahe F, Sharfaei S, Pittiya A, et al. Coronary artery tortuosity: a narrative review. *Coronary artery disease*. 2020;31(2):187-92. doi:10.1097/MCA.0000000000000769.
- Hanboly NH, Ghany MMA, El-Kaffas SMH, Ahmed TU. Prevalence, risk factors, and coronary angiographic profile in patients with tortuous coronary artery. *Cor Vasa*. 2021;63:547-54. doi:10.33678/cor.2021.057.
- Chihai J, Mitchell P, Gopinath B, et al. Gender differences in the prevalence of coronary artery tortuosity and its association with coronary artery disease. *IJC Heart Vasc*. 2017;14:23-7. doi:10.1016/j.ijcha.2016.11.005.
- Elamragy A, Yakoub S, AbdelGhany M, Ammar W. Coronary tortuosity relation with carotid intima-media thickness, coronary artery disease risk factors, and diastolic dysfunction: is it a marker of early atherosclerosis? *The Egyptian Heart Journal*. 2021;73:1-9. doi:10.1186/s43044-021-00157-6.

Возвращение к активной жизни!

Кораксан®
ивабрадин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ПРЕПАРАТ С АНТИАНГИНАЛЬНЫМ И АНТИИШЕМИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ КОНТРОЛЕМ ЧСС¹



■ Увеличивает переносимость физической нагрузки

■ Способствует снижению:

- риска госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда*
- частоты летальных исходов от ССЗ и числа госпитализаций в связи с усилением симптомов ХСН

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

*У пациентов со стабильной стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд/мин.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Кораксан®. РУ ЛП-НП(000306)-(РГ-РУ) от 15.07.2021

Краткая справочная информация по безопасности – ивабрадин

СОСТАВ*. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА***. Антиангинальное средство. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений (ЧСС) не менее 70 уд/мин: при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. **Терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН)**. Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ***. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов младше 75 лет (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель и если начальная дозировка хорошо переносилась и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 уд/мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день. Применение ивабрадина следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев терапии. **Терапия хронической сердечной недостаточности**. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® для пациентов младше 75 лет составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) и до 10 мг (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте 75 лет и старше, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин. В случае если ЧСС в состоянии покоя остается ниже 50 уд/мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. Для всех показаний. Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня. Если ЧСС остается менее 50 уд/мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; ЧСС в покое ниже 70 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон; одновременное применение с верапамилем или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урчать ЧСС; беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не установлены); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией. Ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного влияния на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. **Контроль ЧСС**. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено серийное измерение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. **Нарушения сердечного ритма**. Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий. У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть рассмотрено повторно. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. **Применение у пациентов с брадикардией**. Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое урчается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить прием, если ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией. **Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии**. Применение препарата совместно с блокаторами медленных кальцевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. **Хроническая сердечная недостаточность**. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA. **Инсулин**. Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта. **Функции зрительного восприятия**. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки препарат следует принимать с осторожностью. **Пациенты с артериальной гипертензией**. С осторожностью у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией. **Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии**: при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата следует прекратить за 24 часа до проведения электрической кардиоверсии. **Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT**. Не следует назначать. При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ. **Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии**: при изменении гипотензивной терапии у пациентов с ХСН требуется мониторинг АД. **Умеренная печеночная недостаточность**: с осторожностью. **Тяжелая почечная недостаточность (КК < 15 мл/мин)**: с осторожностью. **Вспомогательные вещества**: в состав препарата входит лактоза, поэтому препарат не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. **Противопоказанные сочетания**: мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин, нефенавир, ритонавир, нефазодон). **Умеренные ингибиторы CYP3A4** (дилтиазем или верапамил). **Нежелательные сочетания**: грейпфрутовый сок. **Сочетания, требующие осторожности**: прочие умеренные ингибиторы CYP3A4 (флуконазол). **Индукторы изофермента CYP3A4** (рифампицин, барбитураты, фенитоин, растительные средства, содержащие зверобой продырявленный). **Беременность и период лактации***. Противопоказан. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций***. Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ***. **Очень часто**: изменения световосприятия (фосфены). **Часто**: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочно-кишечные экстрастоны, фибрилляция предсердий, головная боль, особенно в первый месяц терапии, головокружение, неконтролируемое артериальное давление. **Нечасто**: ощущение сердцебиения, наджелудочковые экстрастоны, обмороч, возможно, связанный с брадикардией, тошнота, запор, диарея, боль в животе, одышка, вертиго, диплопия, нарушение зрения, кожная сыпь, эритема, астенция, возможно, связанная с брадикардией, утомляемость, возможно, связанная с брадикардией, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ, гипотензия, возможно, связанная с брадикардией. **Редко**: ангионевротический отек, кожный зуд, крапивница, недомогание, возможно, связанное с брадикардией. **Очень редко**: AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If-каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующий ЧСС. Кораксан дозозависимо снижает ЧСС. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг.

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

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701,
www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Реклама

SERVIER

Альбуминурия в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом

Шахматова О. О., Комаров А. Л., Хакимова М. Б., Кривошеева Е. Н., Титаева Е. В., Добровольский А. Б., Амелюшкина В. А., Гомыранова Н. В., Панченко Е. П.

Цель. Оценить значимость альбуминурии в отношении предсказания прогноз-определяющих событий (ПОС) — сердечно-сосудистых (ССО) и геморрагических осложнений (ГО) — у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, в т.ч. в сопоставлении с общепринятым лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции — фактором Виллебранда (ФВ).

Материал и методы. В исследование включались участники одноцентрового проспективного регистра REGATA-1 с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом. Определялось соотношение альбумин-креатинин в разовой утренней порции мочи, активность ФВ в плазме. Первичная конечная точка — сумма ПОС: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферические артериальные тромбозы, ампутация, большое/клинически значимое кровотечение BARC 2-5.

Результаты. Включено 148 пациентов (медиана возраста 66 [65; 67] лет, 79,1% мужчины). Повышение уровня альбумина в моче (как минимум, легкое, >10 мг/г) выявлено у 71,3% пациентов.

Медиана длительности наблюдения 17 [15; 20] мес.; зарегистрировано 7 ССО и 18 кровотечений BARC 2-3. Согласно ROC-анализу, отрезной точкой для альбуминурии, значения выше которой ассоциируются с увеличением частоты ПОС, является уровень 10,6 мг/г. ПОС зарегистрированы у 4,5% пациентов с альбуминурией <10,6 мг/г и у 21,9% пациентов с более высокими значениями, $p_{\log\text{-rank}}=0,007$, по данным многофакторного анализа отношение шансов (ОШ) составило 5,5 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-24,72), $p=0,026$. При анализе вторичных конечных точек отмечалась тенденция к увеличению риска ССО ($p=0,065$) и ГО ($p=0,05$). В данной когорте не продемонстрирована связь скорости клубочковой фильтрации и риска ПОС.

Отрезной точкой для ФВ оказался уровень 157%. Частота ПОС была достоверно выше у лиц с повышенным ФВ (23,0% vs 10,8%, $p=0,048$); в многофакторном анализе ФВ утратил свою значимость (ОШ 2,18; 95% ДИ: 0,84-5,65; $p=0,11$). У 31,2% пациентов отмечалось одновременное повышение альбуминурии и ФВ, в этой подгруппе каждый третий перенес ПОС; в многофакторном анализе ОШ составило 3,53 (95% ДИ: 1,31-9,49), $p=0,012$. Наличие комбинированного маркера ассоциируется с повышением риска ГО ($p=0,006$) и ССО ($p=0,027$).

Заключение. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом альбуминурия >10,6 мг/г является независимым (в т.ч. от расчетной скорости клубочковой фильтрации) предиктором ССО и ГО. Наиболее неблагоприятный прогноз у пациентов с сочетанием альбуминурии >10,6 мг/г и ФВ >157%.

Ключевые слова: альбуминурия, мультифокальный атеросклероз, фактор Виллебранда, кровотечения, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials NCT04347200.

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

Шахматова О. О.* — к.м.н., н.с. отделения клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-4616-1892, Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с., отделения клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Хакимова М. Б. — аспирант отделения клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5404-7216, Кривошеева Е. Н. — к.м.н., м.н.с. отделения клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0003-1146-9974, Титаева Е. В. — к.б.н., с.н.с. отделения клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5271-9074, Добровольский А. Б. — д.б.н., г.н.с. отделения клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5397-6857, Амелюшкина В. А. — врач лабораторной диагностики, ORCID: нет, Гомыранова Н. В. — зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-4500-0904, Панченко Е. П. — д.м.н., г.н.с. отделения клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-1174-2574.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

olga.shahmatova@gmail.com

ГО — геморрагические осложнения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОШ — отношение шансов, ПОС — прогноз-определяющие события, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фактор Виллебранда, ХБП — хроническая болезнь почек, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Рукопись получена 25.09.2024

Рецензия получена 29.10.2024

Принята к публикации 01.02.2025



Для цитирования: Шахматова О. О., Комаров А. Л., Хакимова М. Б., Кривошеева Е. Н., Титаева Е. В., Добровольский А. Б., Амелюшкина В. А., Гомыранова Н. В., Панченко Е. П. Альбуминурия в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(6):6141. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6141. EDN: WFLDIS

Albuminuria in assessing the risk of cardiovascular events and bleeding in patients with coronary and peripheral artery disease

Shakhmatova O. O., Komarov A. L., Khakimova M. B., Krivosheeva E. N., Titaeva E. V., Dobrovolsky A. B., Amelyushkina V. A., Gomyranova N. V., Panchenko E. P.

Aim. To assess the significance of albuminuria in predicting prognosis-determining events (cardiovascular (CVEs) and hemorrhagic events) in patients with multifocal atherosclerosis, including in comparison with the generally accepted endothelial dysfunction laboratory marker — von Willebrand factor (VWF).

Material and methods. The study included participants of the single-center prospective registry REGATA-1 with coronary and peripheral artery disease. The albumin-to-creatinine ratio in a single morning urine sample and plasma VWF activity were determined. The primary endpoint was the sum of following prognosis-determining

events: myocardial infarction, unstable angina, stroke, transient ischemic attack, peripheral artery disease, amputation, major/clinically significant bleeding (BARC 2-5).

Results. A total of 148 patients were included (median age 66 [65; 67] years, 79,1% men). An increase in the urine albumin level (at least mild, >10 mg/g) was detected in 71,3% of patients.

Median follow-up duration was 17 [15; 20] months; 7 CVEs and 18 BARC 2-3 bleedings were registered. ROC analysis revealed the albuminuria cutoff point of 10,6 mg/g, values above which are associated with an increase in the rate of prognosis-determining events. These events were registered in 4,5% of patients with albuminuria <10,6 mg/g and in 21,9% of patients with higher values ($p_{\log\text{-rank}}=0,007$). According to multivariate analysis, the odds ratio (OR) was 5,5 (95% confidence interval (CI) 1,23-24,72), $p=0,026$. When analyzing secondary endpoints, a trend towards an increase in the risk of CVEs ($p=0,065$) and hemorrhagic events ($p=0,05$) was noted. In this cohort, no association was demonstrated between the glomerular filtration rate and the risk of prognosis-determining events.

The cutoff point for WWF was 157%. The incidence of prognosis-determining events was significantly higher in individuals with elevated WWF (23,0% vs 10,8%, $p=0,048$). In multivariate analysis, WWF lost its significance (OR 2,18; 95% CI 0,84-5,65; $p=0,11$). In 31,2% of patients, there was a simultaneous increase in albuminuria and WWF, and in this subgroup every third person had prognosis-determining events; in multivariate analysis, the OR was 3,53 (95% CI 1,31-9,49), $p=0,012$. The combined marker is associated with an increased risk of hemorrhagic events ($p=0,006$) and CVEs ($p=0,027$).

Conclusion. In patients with multifocal atherosclerosis, albuminuria >10,6 mg/g is an independent (including from the estimated glomerular filtration rate) predictor of CVEs and hemorrhagic events. The most unfavorable prognosis is in patients with a combination of albuminuria >10,6 mg/g and EF >157%.

Keywords: albuminuria, multifocal atherosclerosis, von Willebrand factor, bleeding, coronary artery disease, chronic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials NCT04347200.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Shakhmatova O. O.* ORCID: 0000-0002-4616-1892, Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Khakimova M. B. ORCID: 0000-0001-5404-7216, Krivosheeva E. N. ORCID: 0000-0003-1146-9974, Titaeva E. V. ORCID: 0000-0001-5271-9074, Dobrovolsky A. B. ORCID: 0000-0001-5397-6857, Amelyushkina V. A. ORCID: none, Gomyranova N. V. ORCID: 0000-0003-4500-0904, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-1174-2574.

*Corresponding author:
olga.shahmatova@gmail.com

Received: 25.09.2024 **Revision Received:** 29.10.2024 **Accepted:** 01.02.2025

For citation: Shakhmatova O. O., Komarov A. L., Khakimova M. B., Krivosheeva E. N., Titaeva E. V., Dobrovolsky A. B., Amelyushkina V. A., Gomyranova N. V., Panchenko E. P. Albuminuria in assessing the risk of cardiovascular events and bleeding in patients with coronary and peripheral artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6141. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6141. EDN: WFLDIS

Ключевые моменты

- У 3/4 пациентов с мультифокальным атеросклерозом выявляется повышение альбуминурии (чаще легкое или умеренное).
- Даже однократная оценка альбуминурии может вносить существенный вклад в стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом.
- Предиктором перечисленных осложнений является альбуминурия >10,6 мг/г (независимо от скорости клубочковой фильтрации); в реальной клинической практике можно использовать формальное пограничное значение >10 мг/г.
- Наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуются пациенты при одновременном повышении альбуминурии и активности фактора Виллебранда (что, вероятно, отражает выраженную эндотелиальную дисфункцию).

Хроническая болезнь почек (ХБП) — общепризнанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Стойкая умеренная (30–300 мг/сут.) и тяжелая (>300 мг/сут.) альбуминурия отражает повреждение почек и является одним из диагностических критериев ХБП, а также доказанным фактором риска прогрессирования по-

Key messages

- Increased albuminuria (usually mild or moderate) is detected in 3/4 of patients with multifocal atherosclerosis.
- Even a single assessment of albuminuria can make a significant contribution to the risk stratification of cardiovascular events and bleeding in patients with coronary and peripheral artery disease.
- A predictor of the listed complications is albuminuria >10,6 mg/g (regardless of the glomerular filtration rate); in real-world practice, a formal cutoff value >10 mg/g can be used.
- The most unfavorable prognosis is characterized by patients with a simultaneous increase in albuminuria and von Willebrand factor activity (which probably reflects severe endothelial dysfunction).

чечной патологии, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [1].

В последнее время накопились данные, что прогностически значимой может оказаться альбуминурия в пределах диапазона <30 мг/сут. В исследовании Inoue K, et al. [2] прирост альбуминурии в этих пределах ассоциировался с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности. Исследование Mahemuti N, et al. [3] продемонстрировало связь между приростом альбуминурии в пределах "нормального" диапазона и общей смертностью, причем в большей степени

взаимосвязь была выражена у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это позволило нам предположить, что альбуминурия — удачный кандидат в качестве потенциального маркера резидуального риска у наиболее тяжелых кардиологических пациентов, например, страдающих мультифокальным атеросклерозом (МФА). Ценность этого маркера определяется еще и тем, что он может отражать потенциально обратимые процессы повреждения почек. Оптимизация лечения сопутствующей патологии, назначение нефропротективной терапии потенциально способны снизить риск не только почечных, но и ССО. Так, *post hoc* анализ исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD показал, что уменьшение риска ССО на фоне приема финеренона у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ХБП на 37% обусловлен снижением альбуминурии [4].

Для пациентов с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, помимо ишемических большое значение имеют геморрагические осложнения (ГО). ХБП является общепринятым фактором риска кровотечений, однако в кардиологической практике с этой точки зрения принято рассматривать только скорость клубочковой фильтрации. Возможное влияние альбуминурии на риск ГО практически не изучено.

Наконец, отсутствует четкое понимание механизмов связи между альбуминурией и ССО. Предполагается, что альбуминурия может быть маркером системной эндотелиальной дисфункции, в т.ч. влияющей на активность прокоагулянтных факторов [5]. Данные о "взаимоотношениях" альбуминурии с другими маркерами эндотелиальной дисфункции ограничены и противоречивы [5-7].

Таким образом, целью исследования стала оценка значимости альбуминурии в отношении предсказания прогноз-определяющих событий (ПОС) (ССО и ГО) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим периферическим атеросклерозом, в т.ч. в сопоставлении с общепринятым лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции — фактором Виллебранда (ФВ).

Материал и методы

В исследование включались участники одноцентрового проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии РЕГАТА-1 (ClinicalTrials NCT04347200) в 2020-2022 гг. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Письменное информированное согласие получено у всех участников до включения в исследование.

Критериями включения было наличие ангиографически подтвержденной ИБС в сочетании с клинически значимым периферическим атеросклерозом

(стеноз $\geq 50\%$), по крайней мере, в одном сосудистом бассейне. Основными критериями не включения были наличие показаний к длительной терапии пероральными антикоагулянтами в "полной дозе" (фибрилляция предсердий, венозная тромбоэмболия, тромбоз левого желудочка и др.), < 12 мес. после острого коронарного синдрома и/или чрескожного коронарного вмешательства, высокий риск кровотечений.

Вследствие высокого риска ишемических осложнений пациенты принимали комбинированную антитромботическую терапию — ацетилсалициловую кислоту 75-100 мг/сут. в комбинации с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. или с клопидогрелом 75 мг/сут. Продленная комбинированная терапия с клопидогрелом использовалась только у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства > 12 мес. назад.

Альбуминурия оценивалась по альбумин-креатининовому соотношению в разовой утренней порции мочи. Концентрация альбумина определялась методом иммуноферментного анализа ("Micro-Albumin ELIZA", ORGENTEC Diagnostika), креатинина — кинетическим методом Яффе ("ARCHITECT", Abbott), активность ФВ — иммунотурбидиметрическим методом (Liatest vWF, Diagnostica Stago). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определялась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Пациенты наблюдались не менее года. Первичной конечной точкой, характеризующей суммарную эффективность лечения, являлась совокупность основных ПОС, включая ССО и большие/клинически значимые кровотечения (типы 2-5 по классификации Bleeding Academic Research Consortium (BARC)). В качестве ССО регистрировались такие события, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, критическая ишемия или ампутация нижней конечности, острая ишемия почек или внутренних органов, ранее не планируемая реваскуляризация в любом сосудистом бассейне. Вторичными конечными точками являлись 1) ССО; 2) кровотечения BARC 2-5.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ MedCalc 19.6.4. Значения непрерывных величин представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные величины представлены в виде частоты встречаемости.

Поиск отрезных точек осуществлялся с помощью ROC-анализа; за отрезную точку принималось значение с максимальным значением индекса Юдена. Визуализация частоты ССО и кровотечений в зависимости от изучаемых параметров проводилась путем построения кривых Каплана-Мейера. Сравнение кривых проведено с использованием логарифмического рангового критерия.

Оценка прогностической роли альбуминурии, повышения активности ФВ и их сочетания проводилась

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Признак	Значение
Мужской пол, %	79,1
Возраст, медиана [ИР], годы	66 [65; 67]
Факторы риска повышенной альбуминурии, %	
— артериальная гипертензия	87,2
— сахарный диабет	32,4
— ожирение	40,5
— хроническая сердечная недостаточность	23,7
Курение, %	41,9
ЧКВ в анамнезе, %	71,0
Коронарное шунтирование в анамнезе, %	35,1
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	55,4
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	8,1
Клинически значимый атеросклероз, %	
— в 2 сосудистых бассейнах	52,0
— в 3 сосудистых бассейнах	39,9
— в 4-5 бассейнах	8,1
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	16,9
Онкологическое заболевание в анамнезе, %	7,4
Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в анамнезе, %	35,1
АСК+клопидогрел/АСК+ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут., %	50/50

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИР — интерквартильный размах, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

методом логистической регрессии, а также многофакторный анализ методом пропорциональной регрессии Кокса. Соответствующие категориальные величины формировались на основе выявленной отрезной точки. В многофакторный анализ включались основные факторы риска ГО и ССО, в отношении которых по результатам однофакторного анализа получены значимые ($p < 0,05$) или близкие к значимым ($p < 0,1$) различия между группами.

Значимость различий для проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 148 пациентов, характеристика которых представлена в таблице 1. В соответствии с критериями включения пациенты характеризовались высоким риском ишемических осложнений: помимо ИБС и периферического атеросклероза, каждый третий страдал СД, каждый четвертый — сердечной недостаточностью (СН), более половины пациентов перенесли ИМ. Все пациенты переносили в прошлом коронарную реваскуляризацию.

Было показано, что более чем у 2/3 пациентов отмечается как минимум легкое повышение уровня альбумина в моче (>10 мг/г) (рис. 1).

Частота выявления вероятной ХБП в соответствии с номенклатурой Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [1], которая включает в себя как снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², так и присут-

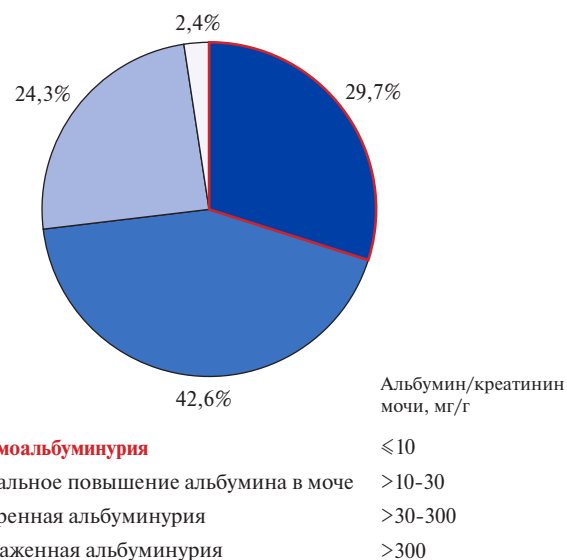


Рис. 1. Частота выявления альбуминурии различной степени выраженности.

ствие маркеров почечного повреждения, в т.ч. умеренной/тяжелой альбуминурии (>30 мг/г), составила 37,2%. Оценка уровня альбуминурии более чем вдвое увеличила число пациентов с заподозренной ХБП, требующей верификации через 3 мес. (чтобы исключить транзиторную почечную дисфункцию) [1].

Значимость альбуминурии в отношении предсказания ПОС (ССО и ГО)

Медиана длительности наблюдения составила 17 [15; 20] мес. За этот период зарегистрировано 25 (17%)

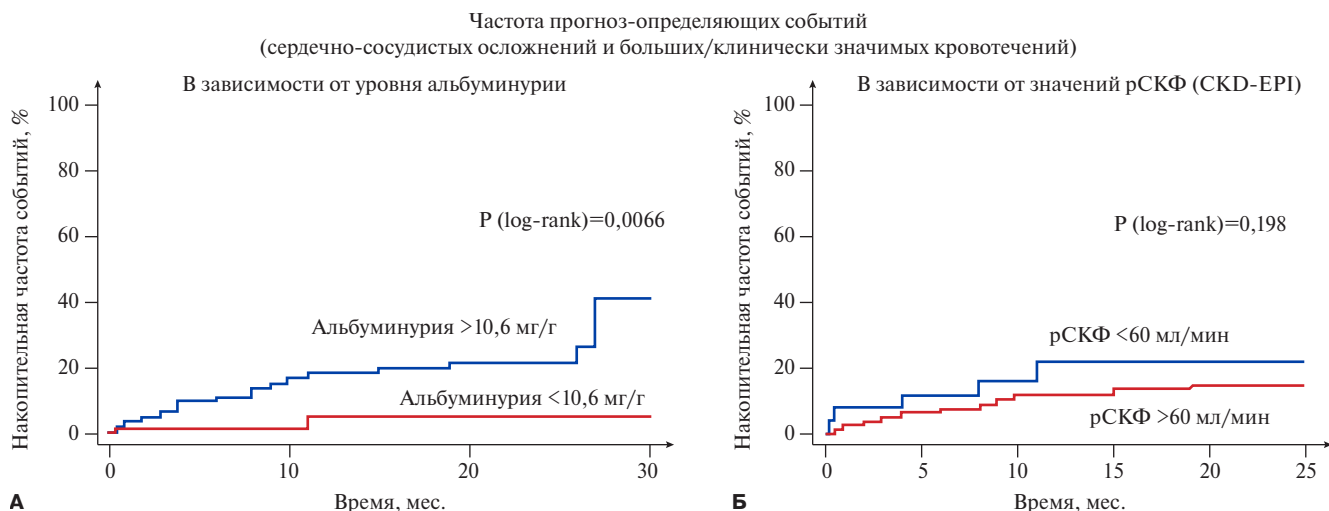


Рис. 2. Частота всех ПОС в зависимости от уровня альбуминурии и рСКФ.
Сокращение: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2
Предикторы ПОС (многофакторный анализ)

Признак	Отношение шансов (95% ДИ)	Уровень Р
Альбуминурия >10,6 мг/г	5,50 (1,23-24,72)	0,026
Онкологическое заболевание в анамнезе	3,64 (1,05-12,63)	0,042
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,59 (0,97-6,91)	0,058
Курение	2,43 (0,89-6,64)	0,083

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ПОС: 7 ССО и 18 кровотечений BARC 2-3 (кровотечений BARC 4-5 не зарегистрировано).

ROC-анализ показал, что отрезной точкой для значений альбуминурии, ассоциирующихся с увеличением частоты ПОС, является уровень 10,6 мг/г. ПОС были зарегистрированы у 2 (4,5%) пациентов с уровнем альбуминурии <10,6 мг/г и у 23 (21,9%) пациентов с более высокими значениями, $p_{\text{log-rank}}=0,007$ (рис. 2 А). Следует отметить, что снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² не ассоциировалось с достоверным увеличением частоты ПОС (рис. 2 Б).

Для оценки роли альбуминурии >10,6 мг/г как независимого предиктора ПОС выполнен многофакторный анализ. Финальная модель представлена в таблице 2 (хи-квадрат модели 23,7, $p=0,005$). Помимо альбуминурии >10,6 мг/г, значимым предиктором ПОС оказался анамнез онкологического заболевания. Модель включала, помимо прочего, снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и состояния, которые являются общепризнанными факторами риска альбуминурии (артериальная гипертония, СД, хроническая СН, ожирение), а также тип анти тромботической терапии. Для пациентов с альбуминурией >10,6 мг/г отношение шансов (ОШ) развития ПОС составило 5,5 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-24,72), $p=0,026$.

Выявленное нами отрезное значение для альбуминурии оказалось очень близким к формальной границе легкого повышения альбуминурии — 10 мг/г. С практической точки зрения удобнее использовать именно это значение. При выборе этой отрезной точки значимость альбуминурии как предиктора ПОС снизилась несущественно: в той же многофакторной модели ОШ для альбуминурии >10 мг/г составило 5,17 (95% ДИ: 1,13-23,55), $p=0,03$; общая значимость модели снизилась незначительно (хи-квадрат 23, $p=0,006$).

Проводилась отдельная оценка влияния уровня альбуминурии на частоту ССО и ГО (вторичные конечные точки). Все зафиксированные в данном наблюдении ССО произошли у пациентов с уровнем альбуминурии >10,6 мг/г, что осложняет возможности статистической обработки. По данным логистического регрессионного анализа рассчитать относительный риск не представляется возможным, однако связь альбуминурии >10,6 мг/г с частотой ССО оценивается как значимая ($p=0,018$). По тем же самым причинам оценить значимость альбуминурии >10,6 мг/г в отношении ССО в рамках регрессии Кокса также не представляется возможным. Что касается ГО, выявлена тенденция к большей частоте кровотечений BARC 2-3 у пациентов с альбуминурией >10,6 мг/г: $p_{\text{log-rank}}=0,05$, ОШ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа 4,2 (95% ДИ: 0,93-19,2), $p=0,06$. Недостаточное количество конечных точек не позволило выявить ни одного значимого предиктора кровотечений BARC 2-3 по данным многофакторного анализа; для альбуминурии >10,6 мг/г ОШ составило 3,68 (95% ДИ: 0,81-16,73), $p=0,092$ с поправкой на пол, возраст, рСКФ, анамнез эрозивно-язвенного поражения желудка, анамнез онкозаболеваний, курение, ИМ, инсульт/транзиторная ишемическая атака, хроническая СН, тип анти тромботической терапии.

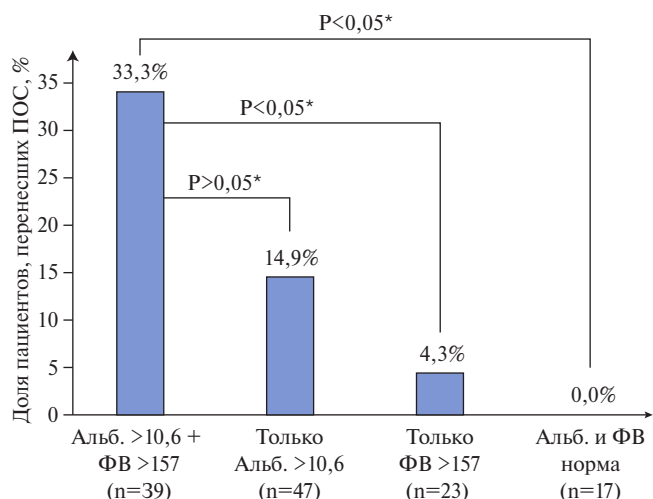


Рис. 3. Частота ПОС в зависимости от уровня альбуминурии и активности ФВ. **Примечание:** * — тест Фишера.

Сокращения: Альб. — альбуминурия, ПОС — прогноз-определяющие события, ФВ — фактор Виллебранда.

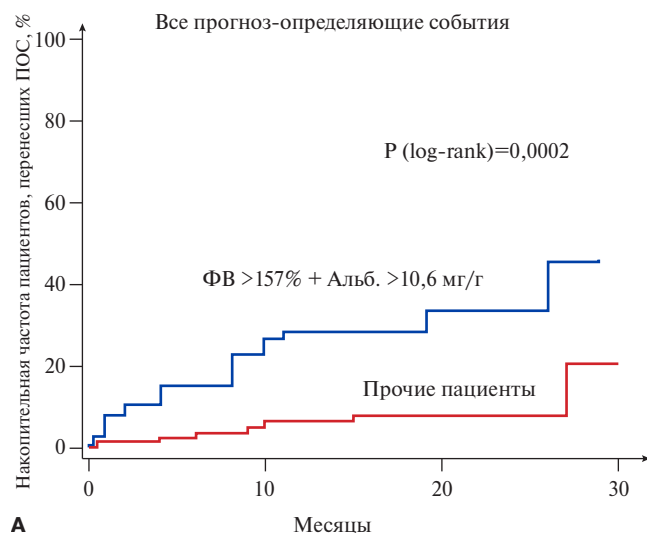
Для ривароксабана 2,5 мг в составе комбинированной антитромботической терапии (в сравнении с клопидогрелом) ОШ составило 2,54 (95% ДИ: 0,96-8,57), $p=0,067$.

Значимость ФВ в отношении предсказания ПОС

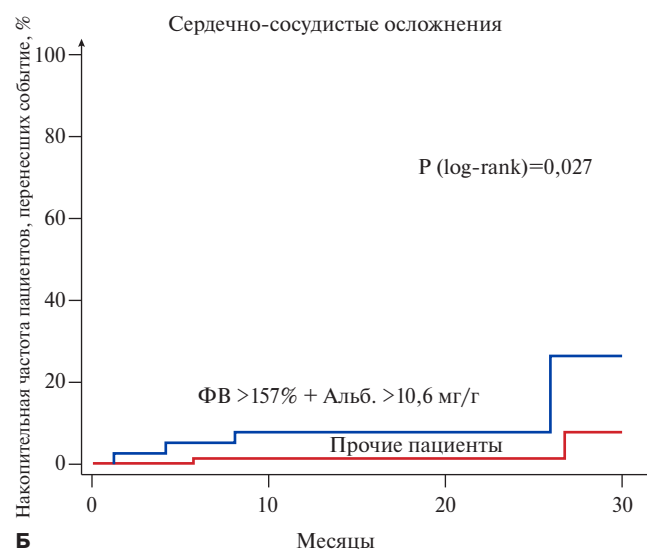
По данным ROC-анализа отрезной уровень для активности ФВ, ассоциирующийся с увеличением риска ПОС, составил 157% (что совпадает с верхней границей нормы). Частота ПОС составила 10,8% у пациентов с уровнем ФВ <157% и 23,0% у пациентов с уровнем ФВ, превышающим это значения, $p_{\log\text{-rank}}=0,048$. При включении параметра ФВ >157% вместо альбуминурии в представленную в таблице 2 модель Кокса он не продемонстрировал достоверной ассоциации с ПОС (ОШ 2,18; 95% ДИ: 0,84-5,65; $p=0,11$). При одновременном включении в модель альбуминурии >10,6 мг/г и ФВ >157% значимость обоих факторов оказалась сопоставимой, повысившись для ФВ ($p=0,049$) и снизившись для альбуминурии ($p=0,048$), что говорит, вероятно, о наличии взаимодействия между этими параметрами, в т.ч. с точки зрения влияния на прогноз. Суммарная значимость модели (хи-квадрат 21,3, $p=0,013$) была ниже, чем в случае изолированного учета альбуминурии.

Прогностическая значимость сочетания повышенных альбуминурии и ФВ

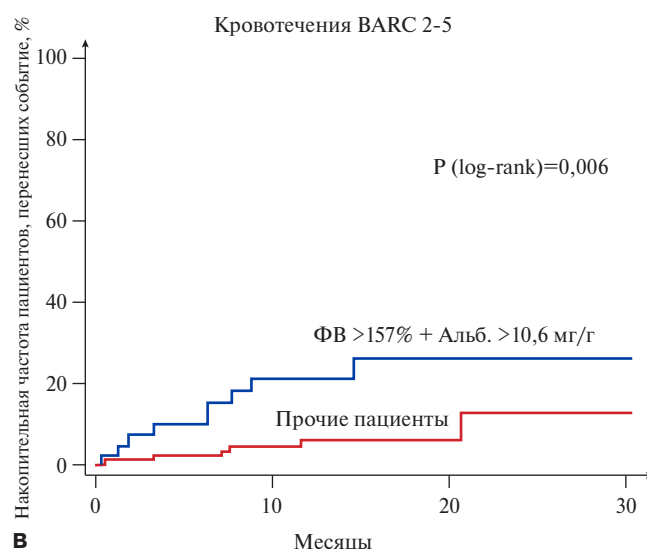
Доля пациентов с одновременным повышением уровня альбуминурии >10,6 мг/г и ФВ >157% составила 31,2%. ПОС перенес каждый третий пациент из этой подгруппы, в подгруппе пациентов с отсутствием повышения обоих маркеров не произошло ни одного события (рис. 3). Многофакторный анализ показал, что сочетание двух маркеров является независимым предиктором ПОС: ОШ составило 3,53 (95% ДИ: 1,31-9,49), $p=0,012$. Данная модель характери-



А



Б



В

Рис. 4. Накопительная частота неблагоприятных событий в зависимости от наличия или отсутствия сочетанного повышения альбуминурии и ФВ.

Сокращения: Альб. — альбуминурия, ПОС — прогноз-определяющие события, ФВ — фактор Виллебранда.

зовалась наибольшей суммарной значимостью (хи-квадрат 27,4, $p=0,0012$).

При раздельной оценке влияния сочетанного повышения альбуминурии и ФВ на ССО и ГО было показано, что наличие комбинированного маркера ассоциируется со статистически достоверным повышением риска обоих типов осложнений (рис. 4).

Обсуждение

Наше исследование показало, что пациенты с МФА характеризуются высокой частотой легкой и умеренной альбуминурии; оценка альбуминурии позволяет более чем в 2 раза увеличить группу пациентов с подозрением на такую важную сопутствующую патологию, как ХБП.

Даже однократная оценка альбуминурии может вносить существенный вклад в стратификацию риска ССО и кровотечений BARC 2-5 у пациентов с ИБС и сопутствующим периферическим атеросклерозом, получающих комбинированную анти тромботическую терапию. Альбуминурия $>10,6$ мг/г является независимым (в т.ч. от рСКФ) предиктором ПОС, объединяющих ССО и ГО. В реальной клинической практике можно использовать формальное пограничное значение этого маркера >10 мг/г. Тип анти тромботической терапии (комбинация ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или ривароксабаном) не влиял на основные результаты.

Недостаточная мощность исследования не позволила достоверно продемонстрировать связь альбуминурии отдельно с ССО и ГО, однако соответствующие тенденции были выявлены. Одновременное повышение альбуминурии $>10,6$ мг/г и ФВ $>157\%$ является независимым предиктором ССО и кровотечений у пациентов с МФА с наибольшей статистической значимостью, причем для этого комбинированного маркера продемонстрирована связь отдельно как с ССО, так и с ГО.

Принципиально новой задачей в данном исследовании стала оценка связи альбуминурии с кровотечениями. Учитывая небольшой объем исследования, кровотечения были включены в комбинированную конечную точку — ПОС, при этом они составляли большую часть зарегистрированных событий. Нами впервые было показано, что альбуминурия ассоциируется не только с риском ССО, но и всех ПОС. При раздельном анализе конечных точек была выявлена практически достигшая достоверности тенденция к увеличению риска кровотечений BARC 2-5 у пациентов с альбуминурией $>10,6$ мг/г. Ранее связь с кровотечениями была показана только в общей популяции для более высоких значений альбуминурии [8].

Полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности смещения отрезного значения для определения прогностически неблагоприятного "повышения" уровня альбуминурии с 30 до 10 мг/г.

Аналогичные результаты недавно были получены в рамках крупного метаанализа, который показал, что риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, периферического атеросклероза, фибрилляции предсердий и СН повышается при значениях альбумин-креатининового соотношения >10 мг/г независимо от рСКФ [9]. Такой подход нашел отражение в новых рекомендациях KDIGO по ХБП (2024г) [1], вышедших уже во время подготовки данной публикации.

В исследованной нами когорте рСКФ в отличие от альбуминурии не продемонстрировала связи с ПОС. Наши результаты позволяют сделать вывод, что у пациентов с МФА прогностически ценная информация может быть получена путем выявления ранней, потенциально обратимой стадии поражения почек, проявляющейся начальной альбуминурией, при еще сохранной экскреторной функции. Отсутствие связи уровня рСКФ с прогнозом в нашей когорте, вероятно, обусловлено небольшой представленностью пациентов с нарушенной экскреторной функцией почек — 16,9%. Оценить, насколько наша когорта репрезентативна для пациентов с МФА, оказалось затруднительно: статистика о распространенности ХБП у таких пациентов практически отсутствует. Для косвенного сравнения могут быть использованы данные у пациентов с МФА и СД. В этой когорте рСКФ <60 мл/мин выявлялась у 34,8% [10]. Для сравнения, в нашем исследовании СД диагностирован у каждого третьего пациента, что закономерно уменьшает частоту ХБП. Так или иначе, выявленные нами преимущества альбуминурии по отношению к рСКФ как прогностического маркера у пациентов с МФА требуют дополнительного изучения в масштабных исследованиях.

Неизученными остаются механизмы связи альбуминурии с ССО и кровотечениями. Мы показали, что альбуминурия является предиктором ПОС у пациентов с МФА независимо от сопутствующей патологии, которая традиционно рассматривается как причина альбуминурии. Таким образом, нет оснований считать, что альбуминурия просто является маркером коморбидности.

Существует мнение, что альбуминурия отражает не только локальное почечное повреждение, но и эндотелиальную дисфункцию [11], которая, в свою очередь, может быть причиной прогрессирования и обострения атеротромбоза, а также нарушения процессов гемостаза. Альбуминурия является следствием нарушения функционирования почечного фильтрационного барьера, состоящего из эндотелия, базальной мембраны и подоцитов. Регуляция функционирования барьера осуществляется путем взаимных паракринных влияний эндотелия и подоцитов с участием сосудистого эндотелиального фактора роста А, ангиопоезинов, эндотелина-1, интерлейкина 6 и др. [12]. Таким образом, системная эндотелиальная дисфунк-

ция может проявляться повреждением фильтрационного барьера. С другой стороны, первичное повреждение почек по механизму нарушения паракринной регуляции, вероятно, может влиять на функцию эндотелия за их пределами.

Ранее нами было показано отсутствие корреляции между альбуминурией и "классическим" маркером эндотелиальной дисфункции ФВ у пациентов с МФА [6]. В данном исследовании альбуминурия и ФВ демонстрировали сложные взаимоотношения в рамках прогностических моделей, не заменяя друг друга как аналоги, а скорее проявляя синергию. Максимальную прогностическую значимость имел комбинированный маркер, объединяющий повышение альбуминурии и ФВ. На наш взгляд, отсутствие прямой корреляции между концентрациями и функциональными проявлениями этих маркеров отнюдь не исключают того, что альбуминурия является маркером эндотелиальной дисфункции. Более вероятно, что альбуминурия и изменения активности ФВ отражают нарушения разных функций эндотелия, а сочетанное повышение обоих маркеров характерно для наиболее тяжелого поражения эндотелия, которое реализуется в увеличение риска неблагоприятных событий.

Ограничения исследования. Исследование носит пилотный характер, относительно небольшой объ-

ем выборки не позволяет статистически подтвердить ряд выявленных тенденций. Указанные ограничения могут быть преодолены в ходе исследований на большей выборке.

Заключение

Альбуминурия >10 мг/г может быть использована как доступный в рутинной практике маркер повышенного резидуального риска ССО и кровотечений у пациентов с МФА, получающих комбинированную анти тромботическую терапию, независимо от рСКФ. Альбуминурия является частично обратимым феноменом, поэтому потенциально может быть мишенью для воздействия, а в перспективе — маркером эффективности проводимого лечения у этой категории пациентов. Наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуются пациенты при одновременном повышении двух маркеров эндотелиальной дисфункции — альбуминурии и активности ФВ. Требуется проведение дальнейших исследований, которые позволили бы найти пути снижения риска осложнений у этой категории пациентов.

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

Литература/References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S): S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
2. Inoue K, Streja E, Tsujimoto T, et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio within normal range and all-cause or cardiovascular mortality among U.S. adults enrolled in the NHANES during 1999-2015. *Ann Epidemiol.* 2021;55:15-23. doi:10.1016/j.annepidem.2020.12.004.
3. Mahemuti N, Zou J, Liu C, et al. Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio in Normal Range, Cardiovascular Health, and All-Cause Mortality. *JAMA Netw Open.* 2023;6(12): e2348333. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.48333.
4. Agarwal R, Tu W, Farjat AE, et al. Impact of Finerenone-Induced Albuminuria Reduction on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes: A Mediation Analysis. *Ann Intern Med.* 2023;176(12):1606-16. doi:10.7326/M23-1023.
5. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(8):1114-20. doi:10.1161/01.atv.15.8.1114.
6. Shakhmatova OO, Komarov AL, Krivosheeva EN, et al. Albuminuria as a marker of atherosclerosis burden and a possible predictor of adverse events in patients with polyvascular disease. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2023;95(9):763-8. (In Russ.) Шахматова О.О., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н. и др. Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий. *Терапевтический архив.* 2023;95(9):763-8. doi:10.26442/00403660.2023.09.202434.
7. Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MA, et al. Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(1):44-51. (In Russ.) Миронова С.А., Юдина Ю.С., Ионов М.В. и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(1):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-44-51.
8. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, et al. The Risk of Major Hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2825-32. doi:10.1681/ASN.2015050535.
9. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA.* 2023;330(13):1266-77. doi:10.1001/jama.2023.17002.
10. Verma S, Mazer CD, Inzucchi SE, et al. Impact of polyvascular disease with and without co-existent kidney dysfunction on cardiovascular outcomes in diabetes: A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(5):1173-81. doi:10.1111/dom.14326.
11. Kakutani Y, Morioka T, Mori K, et al. Albuminuria rather than glomerular filtration rate is associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2020;34(12):107702. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107702.
12. Li M, Armelloni S, Mattinzoli D, et al. Crosstalk mechanisms between glomerular endothelial cells and podocytes in renal diseases and kidney transplantation. *Kidney Res Clin Pract.* 2024;43(1):47-62. doi:10.23876/j.krcp.23.071.



Индекс летального риска — новый инструмент прогнозирования однолетней летальности больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Илов Н. Н.^{1,2}, Пальникова О. В.^{1,2}, Стомпель Д. Р.^{1,2}, Зорин Д. А.^{1,2}, Романцов Е. И.², Терентьева М. Г.², Абдулкадыров А. М.², Паскеев Д. Р.², Куликова Е. А.², Климчук Д. О.², Петрова О. В.^{1,2}, Нечепуренко А. А.², Колесников В. Н.², Бойцов С. А.³

Цель. Разработать критерии прогнозирования однолетней летальности больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) после установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Материал и методы. Полный протокол исследования прошел 451 больной СНнФВ, направленный для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Участники исследования были подвергнуты предимплантационному скринингу клинических, инструментальных и лабораторных показателей, проспективному наблюдению в течение 12 мес. для регистрации однолетней смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для решения поставленной задачи были сформированы обучающая и тестовая выборки.

Результаты. Однолетняя смерть от осложнений ССЗ в обучающей группе была зарегистрирована у 35 больных (11%). При однофакторном анализе было выделено 6 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. К ним относились клинические данные (наличие в анамнезе артериальной гипертензии и/или ожирения); эхокардиографические параметры (фракция выброса левого желудочка $< 25\%$, наличие эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка); лабораторные показатели (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², N-концевой промозговой натрийуретический пептид > 2000 пг/мл). Исходя из значений регрессионных коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса — индекса летального риска (ИЛР). Значения ИЛР > 3 баллов позволяют прогнозировать однолетнюю вероятность развития смерти по причине осложнений ССЗ у больных хронической сердечной недостаточностью с чувствительностью 85,7% и специфичностью 76,8%. Применение ИЛР у больных тестовой выборки продемонстрировало очень хорошее качество модели в прогнозировании риска однолетней летальности по причине осложнений ССЗ (AUC $0,852 \pm 0,069$ с 95% доверительным интервалом: $0,716-0,988$; $p = 0,0001$).

Заключение. На основании полученных результатов был разработан индекс летального риска, практическое применение которого направлено на совершенствование оказания медицинской помощи и на разработку риск-ориентированной стратегии ведения больных СНнФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогнозирование, смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: clinicaltrials.gov (NCT05539898).

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Илов Н. Н.* — д.м.н., доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии; зав. отделом по обеспечению контроля качества, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Пальникова О. В. — ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии; врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4476-5174, Стомпель Д. Р. — ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии; зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2400-8045, Зорин Д. А. — ассистент

кафедры госпитальной терапии; врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-7167-4713, Романцов Е. И. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8153-6637, Терентьева М. Г. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-6075-3133, Абдулкадыров А. М. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-3984-1678, Паскеев Д. Р. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: нет, Куликова Е. А. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0009-0000-9726-0412, Климчук Д. О. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1848-216X, Петрова О. В. — профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, зав. клинко-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-3544-2266, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883, Колесников В. Н. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0009-0003-0637-1427, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Nikolay.ilov@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИЛР — индекс летального риска, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, AUC — area under curve (площадь под кривой), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 16.12.2024

Рецензия получена 01.02.2025

Принята к публикации 27.02.2025



Для цитирования: Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р., Зорин Д. А., Романцов Е. И., Терентьева М. Г., Абдулкадыров А. М., Паскеев Д. Р., Куликова Е. А., Климчук Д. О., Петрова О. В., Нечепуренко А. А., Колесников В. Н., Бойцов С. А. Индекс летального риска — новый инструмент прогнозирования однолетней летальности больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6222. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6222. EDN: ILTPGD

Lethal risk index — a novel tool for predicting one-year mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Ilov N. N.^{1,2}, Palnikova O. V.^{1,2}, Stompel D. R.^{1,2}, Zorin D. A.^{1,2}, Romantsov E. I.², Terentyeva M. G.², Abdulkadyrov A. M.², Paskeev D. R.², Kulikova E. A.², Klimchuk D. O.², Petrova O. V.^{1,2}, Nechepurenko A. A.², Kolesnikov V. N.², Boytsov S. A.³

Aim. To develop criteria for predicting one-year mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) after cardioverter defibrillator implantation for sudden cardiac death primary prevention.

Material and methods. The full study protocol was completed by 451 patients with HFrEF referred for cardioverter defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. The study participants underwent preimplantation clinical and paraclinical screening, as well as 12-month prospective follow-up to assess one-year mortality due to cardiovascular events. To solve the problem, training and test samples were formed.

Results. One-year mortality due to cardiovascular events in the training group were registered in 35 patients (11%). Univariate analysis identified 6 factors with the highest prognostic potential ($p < 0.1$) associated with the studied endpoint. These included clinical data (history of hypertension and/or obesity), echocardiographic (left ventricular ejection fraction $< 25\%$, eccentric left ventricular myocardial hypertrophy) and laboratory parameters (glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m², N-terminal pro-brain natriuretic peptide > 2000 pg/ml). Based on the regression coefficients, each factor was assigned points, the sum of which determined the original lethal risk index (LRI) value. LRI > 3 allow predicting the one-year cardiovascular death probability in patients with heart failure with a sensitivity of 85,7% and a specificity of 76,8%. LRI in patients of the test sample demonstrated very good quality of the model in predicting the risk of one-year cardiovascular mortality (AUC 0,852 $\pm$ 0,069 with 95% confidence interval: 0,716-0,988; $p=0,0001$).

Conclusion. Based on the obtained data, a LRI was developed, the practical application of which is aimed at improving the provision of health care and developing a risk-oriented strategy for managing patients with HFrEF.

Keywords: heart failure, prognosis, death from cardiovascular events, implantable cardioverter defibrillators.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: clinicaltrials.gov (NCT05539898).

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Ilov N. N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Palnikova O. V. ORCID: 0000-0002-4476-5174, Stompel D. R. ORCID: 0000-0002-2400-8045, Zorin D. A. ORCID: 0000-0001-7167-4713, Romantsov E. I. ORCID: 0000-0002-8153-6637, Terentyeva M. G. ORCID: 0000-0001-6075-3133, Abdulkadyrov A. M. ORCID: 0000-0003-3984-1678, Paskeev D. R. ORCID: none, Kulikova E. A. ORCID: 0009-0000-9726-0412, Klimchuk D. O. ORCID: 0000-0003-1848-216X, Petrova O. V. ORCID: 0000-0003-3544-2266, Nechepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883, Kolesnikov V. N. ORCID: 0009-0003-0637-1427, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author:
Nikolay.ilov@gmail.com

Received: 16.12.2024 **Revision Received:** 01.02.2025 **Accepted:** 27.02.2025

For citation: Ilov N. N., Palnikova O. V., Stompel D. R., Zorin D. A., Romantsov E. I., Terentyeva M. G., Abdulkadyrov A. M., Paskeev D. R., Kulikova E. A., Klimchuk D. O., Petrova O. V., Nechepurenko A. A., Kolesnikov V. N., Boytsov S. A. Lethal risk index — a novel tool for predicting one-year mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6222. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6222. EDN: ILTPGD

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) противопоказано при высоком однолетнем риске смерти.
- Общепризнанные инструменты стратификации такого риска у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) отсутствуют.

Что нового?

- Впервые в стране предложен алгоритм оценки риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных СНнФВ в ближайший год после установки ИКД.

Возможный вклад в клиническую практику

- Разработанный прогностический индекс может быть использован для разработки персонализированной стратегии проведения интервенционной первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of implantable cardioverter-defibrillators (ICD) is contraindicated in cases of high one-year death risk.
- There are no generally accepted tools for stratifying such risk in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

What might this study?

- For the first time in Russia, an algorithm for assessing the risk of death from cardiovascular events in patients with HFrEF in the first year after ICD implantation has been proposed.

How might this impact on clinical practice?

- The developed prognostic index can be used to develop a personalized strategy for interventional primary prevention of sudden cardiac death.

Прогнозирование нежелательных событий давно стало важным инструментом клинициста, позволяющим идентифицировать пациентов, нуждающихся в более интенсивном мониторинге или госпитализации, предоставляющим информацию, необходимую для определения приоритетности в оказании определенных видов медицинской помощи, а также выстраивании персонализированной терапевтической стратегии. Реализация риск-ориентированного подхода имеет особое значение при принятии решения о применении инвазивных методов лечения, что приобретает дополнительную актуальность при большом числе потенциальных кандидатов на оказание высокотехнологичной помощи в условиях ограниченных медицинских ресурсов.

В действующих национальных и европейских рекомендациях по профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) с самым высоким доказательным уровнем регламентируется отказ от применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в случае ожидаемой продолжительности жизни больного < 1 года [1]. Такая позиция связана с определением конечной точки большинства крупных проспективных регистров, определяемой как смерть от всех причин. По факту, в случае отсутствия известной некардиальной причины, способной привести к летальному исходу (онкологические заболевания, травмы и пр.), под такой расплывчатой формулировкой скрывается смерть по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). Частота смерти по причине ОДСН составляет по данным разных авторов 11-16% [2], что подчеркивает востребованность исследований, направленных на расчет вероятности развития этого нежелательного события.

Терминальная стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) нередко сопровождается длительным состоянием электрической нестабильности миокарда, которое может стать причиной сердечно-сосудистой смерти. В таких случаях шоки, наносимые ИКД, часто оказываются неэффективными, приводя к значительным физическим и психологическим страданиям пациента, что заставляет задуматься о необходимости деактивации устройства [3]. В условиях высокого риска смерти от ОДСН эффективность применения дорогостоящего ИКД существенно снижается. Тем не менее общепризнанных и валидированных методов, позволяющих определять этот риск, не разработано, и решение об отказе в имплантации устройства остается на усмотрение врача.

Цель работы: разработать критерии прогнозирования однолетней летальности больных ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) после установки ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Материал и методы

Изложенные в статье данные были получены в рамках завершеного одноцентрового проспек-

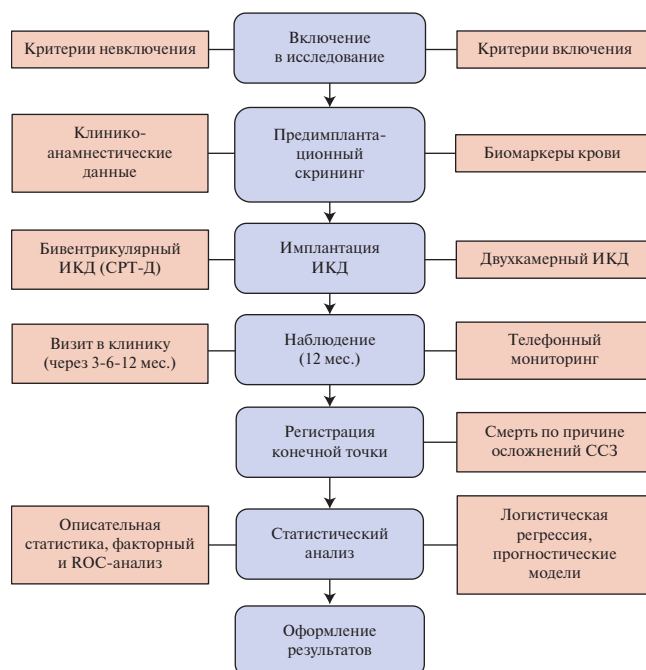


Рис. 1. Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

тивного исследования ИДЕАЛ. Подробный дизайн исследования представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898).

Критерии включения: больные ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение последних 6 мес., отобранные для проведения имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Обязательным условием включения в исследование было проведение максимально возможной реваскуляризации миокарда (при наличии показаний).

Критерии не включения: пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, показаниями к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (рис. 1).

После проверки на соответствие критериям включения/невключения проводилось стандартное общеклиническое обследование, входящее в алгоритм диагностики больных ХСН [4]. Дополнительно проводилась speckle-tracking эхокардиография, выполнялось

определение концентраций биомаркеров крови (электролиты крови, С-реактивный белок, креатинин, растворимого супрессора туморогенеза-2, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), галектин-3). На основании концентрации креатинина крови проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Далее в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [4] проводилась имплантация двухкамерного ИКД либо ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) (СРТ-Д), после чего в течение 12 мес. участники исследования проспективно наблюдались кардиологами по месту жительства и кардиологами имплантирующего центра для контроля получаемой медикаментозной терапии и регистрации конечной точки — однолетней смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основной причиной которой было развитие ОДСН. В последующем, была выполнена статистическая обработка полученных данных, включающая следующие этапы: описательная статистика, проверка количественных данных на соответствие закону нормального распределения (с помощью критерия Колмогорова-Смирнова), сравнительный анализ количественных данных (с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении либо с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, если распределение данных не соответствует закону нормального распределения); сравнение качественных переменных с помощью χ^2 Пирсона, бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением/исключением, оценка качества полученных моделей с помощью ROC-анализа и оценки площади под кривой. Для построения графиков и диаграмм, демонстрирующих результаты, использовались соответствующие функции программ IBM SPSS Statistics 26 и Jamovi 2.3.28. В таблицах данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Me (Q1-Q3), если не указано иное.

Расчет выборки для выявления статистически значимых результатов анализа с помощью логистической регрессии проводился в программе GPower 3.1.9.4 на основе априорного типа расчета мощности z-теста. Входными параметрами являлись двусторонняя асимптотическая значимость, $\alpha=0,05$, $\beta=20\%$, соответственно, мощность исследования составит 80%, распределение биномиальное, модель сбалансированная $\pi=0,5$, поправка на взаимодействие независимых факторов между собой 0,1 (для R^2). Для расчета выборки оценивалось влияние каждого предиктора на развитие исхода. Шансы возникновения исхода в исследуемой группе в 2,5 раз выше, чем в контрольной при воздействии предиктора "Наличие ишемической болезни сердца": отношение шансов (ОШ) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,2-5,1. При введении этих параметров объем выборки составил 214 человек. Для решения по-

ставленных задач в исследование требуется включение не менее 450 пациентов, из которых было запланировано сформировать 2 выборки: обучающую и тестовую.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Итоговую выборку, прошедшую полный протокол исследования, составил 451 пациент с ХСН II-III ФК и ФВ ЛЖ 29 (25-33)%. В сформированной когорте преобладали мужчины (371 пациент, 82%) трудоспособного возраста (57 (51-62) лет).

Больные перед инициацией участия в наблюдательном регистре были подвергнуты максимально возможной реваскуляризации (184 больных, 41%), при наличии показаний была проведена коррекция клапанной патологии (87 больных, 19%). Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН, соответствовавшую клиническим рекомендациям, действующим на момент включения в исследование. В ходе проспективного наблюдения медикаментозная терапия корректировалась исходя из клинического статуса пациента и с учетом возможности назначения квадротерапии в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН пересмотра 2020г.

По окончании наблюдения были сформированы две выборки: обучающая, данные которой в дальнейшем использовались для поиска прогностических факторов и разработки многофакторных прогностических моделей, и тестовая, которая использовалась для проверки точности предсказания изучаемых конечных точек. Группы формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении 70 и 30%, соответственно, и существенно не различались по основным клинико-демографическим параметрам и известным факторам риска смерти по причине ОДСН.

Частота возникновения первичной конечной точки

Однолетняя смерть от осложнений ССЗ была зарегистрирована у 35 больных (11%). Согласно полученным данным выживаемость к концу 12-мес. наблюдения составила 89% (95% ДИ: 85,6-92,5%). Больше всех исследуемых летальных событий было зарегистрировано в начале наблюдения (0-3 мес., 10 смертей) и в завершающем периоде наблюдения (9-12 мес., 17 смертей).

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик. Были выявлены статистически достоверные различия по наличию в анамнезе ожирения и артериальной гипертензии (АГ), а также по уровню систолического артериального давления (САД) (табл. 1).

Анализ клинических факторов

При анализе клинических характеристик исследуемых пациентов было установлено наличие различий в величине САД: выжившие больные имели более высокие значения этого показателя: 120 (110-130) мм

рт.ст. vs 110 (100-130) мм рт.ст. ($p=0,025$). Все больные, включенные в исследование, имели целевые значения артериального давления (АД) и получали медикаментозную терапию согласно национальным рекомендациям по лечению ХСН, в т.ч. препаратами, обладающими гипотензивным действием. По этой причине оценка наличия АГ на момент включения в исследование была затруднена. Шансы погибнуть вследствие осложнений ССЗ у больных, имеющих в анамнезе АГ, были в 2,8 раза ниже, чем у исследуемых пациентов, не имеющих АГ (ОШ 0,36; 95% ДИ: 0,17-0,75; $p=0,005$). Зависимость риска наступления первичной конечной точки от наличия АГ, оцененная с помощью логрангового критерия Мантиля-Кокса, была статистически достоверной ($p=0,004$) (рис. 2).

Наличие в анамнезе ожирения в 5,3 раза повышало вероятность выживания в течение года наблюдения (ОШ 0,19; 95% ДИ: 0,07-0,55; $p=0,001$). Среди исследованных больных пациентов с дефицитом массы тела (индекс массы тела (ИМТ) $<18,5$) выявлено не было.

Анализ электрокардиографических показателей

Большинство исследованных больных перед имплантацией ИКД имели синусовый ритм (81%). В целом для изучаемой когорты больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) было характерно отклонение электрической оси сердца влево (71%), наличие вольтажных признаков гипертрофии миокарда ЛЖ (62%); нарушение внутрипредсердной проводимости (продолжительность зубца Р — 120 (101-120) мс) и удлинение электрической систолы желудочков (QTсг —

465 (438-498) мс). Взаимосвязей между исследуемыми электрокардиографическим показателям и изучаемой конечной точкой выявлено не было.

Анализ эхокардиографических параметров

Согласно полученным данным для больных, умерших от осложнений ССЗ, было характерно ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии (94% vs 76%; $p=0,021$). В целом умершие по причине осложнений ССЗ имели большие размеры ЛЖ и пра-

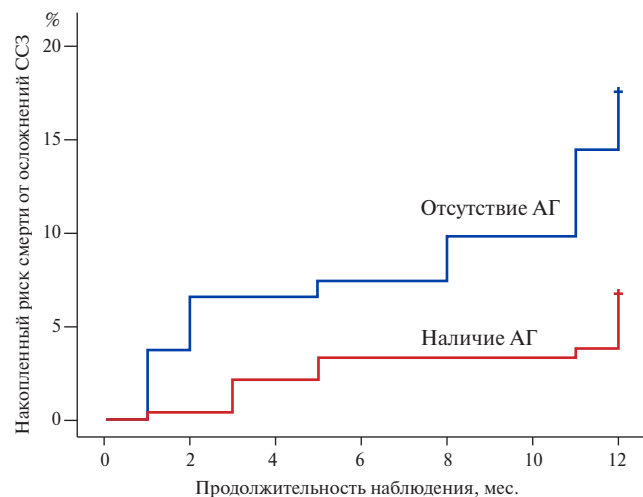


Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь между наличием АГ и накопленным риском смерти от осложнений ССЗ у изучаемой когорты больных.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов обучающей выборки в зависимости от регистрации смерти по причине осложнений ССЗ

Клинический показатель	Все больные (n=319)	Выжившие больные (n=284)	Умершие больные (n=35)	P 3-4
Возраст, лет	57 (51-63)	58 (51-63)	55 (50-59)	0,074
Мужской пол, n (%)	265 (83)	237 (84)	28 (80)	0,607
ИМТ, кг/м ²	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,4-32,3)	28,4 (25-29,7)	0,166
ИБС, n (%)	160 (50)	143 (50)	17 (49)	0,842
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	105 (37)	13 (37)	0,996
НКМП, n (%)	159 (50)	141 (50)	18 (51)	0,913
ХСН 2 ФК, n (%)	22 (7)	18 (6)	4 (11)	0,268
ХСН 3 ФК, n (%)	233 (74)	205 (73)	28 (80)	0,356
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	168 (59)	12 (34)	0,005
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	51 (18)	10 (29)	0,132
Ожирение в анамнезе	119 (37)	115 (41)	4 (11)	0,001
Ожирение на момент включения в исследование, n (%)	133 (42)	118 (42)	15 (43)	0,882
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (6)	4 (11)	0,182
ХБП, n (%)	139 (46)	125 (47)	14 (40)	0,447
Анемия в анамнезе, n (%)	21 (8)	19 (8)	2 (6)	0,681
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	81 (29)	9 (26)	0,728
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	22 (8)	4 (11)	0,461
Неустойчивые пароксизмы ЖТ в анамнезе, n (%)	43 (14)	37 (13)	6 (17)	0,501
САД, мм рт.ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (100-130)	0,025

Таблица 1. Продолжение

Клинический показатель	Все больные (n=319)	Выжившие больные (n=284)	Умершие больные (n=35)	P 3-4
ДАД, мм рт.ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	70 (60-83)	0,281
ЧСС, уд./мин	78 (68-88)	78 (68-88)	80 (67-90)	0,896
Хирургические вмешательства на сердце				
Реваскуляризация (КШ либо ЧКВ), n (%)	134 (43)	120 (43)	14 (40)	0,747
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	54 (19)	8 (23)	0,616
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	24 (9)	5 (14)	0,270
Эхокардиографические показатели				
иКДО ЛЖ, мл/м ²	114 (97-133)	117 (96-142)	127 (107-135)	0,184
иКСО ЛЖ, мл/м ²	80 (68-97)	81 (67-102)	97 (73-117)	0,045
иКДР ЛЖ, см/м ²	3,4 (3,0-3,9)	3,4 (3,0-3,8)	3,6 (3,4-4,0)	0,003
иКСР ЛЖ, см/м ²	2,9 (2,5-3,3)	2,9 (2,5-3,3)	2,9 (2,6-3,5)	0,662
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (25-32)	29 (25-33)	27 (20-32)	0,043
ПЖбаз, см	4,0 (3,6-4,5)	3,9 (3,2-4,2)	4,5 (3,7-4,7)	0,002
СДЛА, мм рт.ст.	44 (40-56)	42 (31-52)	49 (37-64)	0,012
Получаемая медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	284 (100)	35 (100)	–
иАПФ/АРА II, n (%)	218 (68)	192 (68)	26 (74)	0,423
АРНИ, n (%)	111 (35)	95 (34)	16 (46)	0,151
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	250 (88)	33 (94)	0,270
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	277 (98)	34 (97)	0,889
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	43 (15)	9 (26)	0,110
Амиодарон, n (%)	123 (39)	110 (39)	13 (37)	0,498
Имплантированный ИКД				
СРТ-Д, n (%)	190 (60)	170 (60)	20 (57)	0,757
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	114 (40)	15 (43)	0,814

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Ме (Q1-Q3).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты к рецептору ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖТ — желудочковые тахикардии, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КА — коронарные артерии, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем, иКДР — индексированный конечно-диастолический размер, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, иКСР — индексированный конечно-систолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ПЖбаз — размер правого желудочка в базальном отделе, НКМП — неишемическая кардиомиопатия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРТ-Д — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

вого желудочка, равно как и более высокое систолическое давление в легочной артерии (табл. 1).

В группе выживших ФВ ЛЖ превышала аналогичный параметр умерших больных: 29 (25-33)% vs 27 (20-32)%, $p=0,043$. Диагностическая значимость ФВ ЛЖ при прогнозировании вероятности однолетней летальности была оценена с помощью метода ROC-анализа. Было выбрано оптимальное разделяющее значение этого показателя. Величина ФВ ЛЖ $<25\%$ соответствовала прогнозу возникновения смерти от осложнений ССЗ в ближайший год с чувствительностью 46% и специфичностью 77%. Было выявлено, что при ФВ ЛЖ $<25\%$ риск однолетней летальности повышался почти в 3 раза (ОШ 2,78; 95% ДИ: 1,35-5,71; $p=0,004$).

Сравнительный анализ величины максимально-го систолического продольного стрейна указывал на

худшие деформационные характеристики в базальных и средних сегментах ЛЖ (-6,0 (-8,9; -3,6) и -5,8 (-7,1; -3,5), соответственно). При этом статистически достоверных связей между деформационными показателями ЛЖ и возникновением смерти по причине осложнений ССЗ выявлено не было.

Анализ концентраций биомаркеров

Между исследуемыми группами были выявлены статистически достоверные различия по ряду лабораторных показателей. Так, умершие больные имели более высокие концентрации калия (4,5 (4,2-5,1) ммоль/л, в группе выживших — 4,4 (4,1-4,7) ммоль/л, $p=0,049$) и NT-proBNP (4559 (2456-6255) пг/мл, в группе выживших — 2307 (1253-4122) пг/мл, $p=0,003$) и меньшую величину СКФ (СКД EPI): 61 (54-69) мл/мин/1,73 м², в группе выживших — 68 (60-78) мл/мин/1,73 м².

Таблица 2

Предполагаемые предикторы возникновения смерти по причине осложнений ССЗ

Исследуемый показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
Клинические предикторы						
Наличие в анамнезе АГ	0,36	0,17-0,75	0,005	0,07	0,01-0,44	0,004
Наличие в анамнезе ожирения	0,19	0,07-0,55	0,001	0,37	0,11-1,32	0,125
Эхокардиографические предикторы						
ФВ ЛЖ <25%	2,78	1,35-5,71	0,004	1,83	0,70-4,81	0,217
Наличие эксцентрической ГМЛЖ	4,79	1,11-20,62	0,021	3,24	0,65-16,10	0,150
Лабораторные предикторы						
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,64	1,28-5,46	0,007	3,32	1,19-9,26	0,022
NT-proBNP >2000 пг/мл	3,32	1,26-8,73	0,012	2,90	0,98-8,57	0,053

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

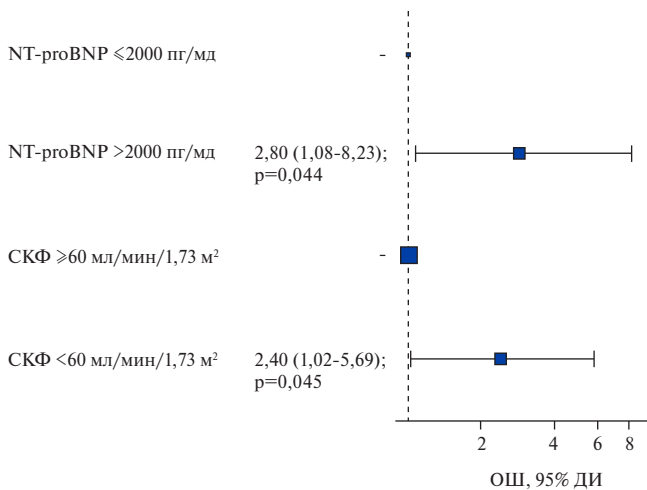


Рис. 3. График ОШ (многофакторный анализ) возникновения смерти от осложнений ССЗ в зависимости от регистрации отрезных значений биомаркеров.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ($p < 0,05$) проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² риск смерти от осложнений ССЗ в течение года после имплантации ИКД повышался в 2,64 раза (ОШ 2,64; 95% ДИ: 1,28-5,46; $p=0,007$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP >2000 пг/мл риск того же исхода возрастал в 3,32 раза (ОШ 3,32; 95% ДИ: 1,26-8,73; $p=0,012$). Прогностическое значение этих факторов доказано результатами многофакторного анализа (рис. 3).

Оценка влияния СРТ на риск смерти от осложнений ССЗ

Среди больных с имплантированным СРТ-Д, подвергнутых проспективному наблюдению, 59% ответили на СРТ увеличением ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ от исходного уровня, у 48% эффект СРТ проявился в виде сниже-

ния конечно-систолического объема ЛЖ $\geq 15\%$ от доимплантационного значения. Между тем, проведенный статистический анализ не выявил достоверного влияния СРТ на однолетнюю смертность по причине развития осложнений ССЗ.

Многофакторный анализ предикторов смерти от осложнений ССЗ. Построение прогностических моделей

При однофакторном анализе было выделено 6 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. К ним относились клинические данные: наличие в анамнезе АГ и/или ожирения; эхокардиографические параметры: ФВ ЛЖ <25%, наличие эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ; лабораторные показатели: СКФ <60 мл/мин/1,73 м², NT-proBNP >2000 пг/мл. На основании данных показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять вероятность смерти, ассоциированной с осложнениями ССЗ у больных СНнФВ в течение ближайшего года (табл. 2).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,0001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 29,6% дисперсии зависимой переменной (вероятности смерти по причине развития осложнений ССЗ) объясняется дисперсией изучаемых факторов.

Диагностическая эффективность при точке отсечения значений регрессионной функции 0,335 составила 72,6% (чувствительность — 74,3%, специфичность — 68,8%). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи однолетнего прогноза смерти от осложнений ССЗ и значения регрессионной функции, составила 0,779, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует хорошему качеству модели.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, большинство параметров имеют прямую связь, а показатели "наличие в анамнезе ожирения" и "наличие в анамнезе АГ" — обратную связь с вероятностью

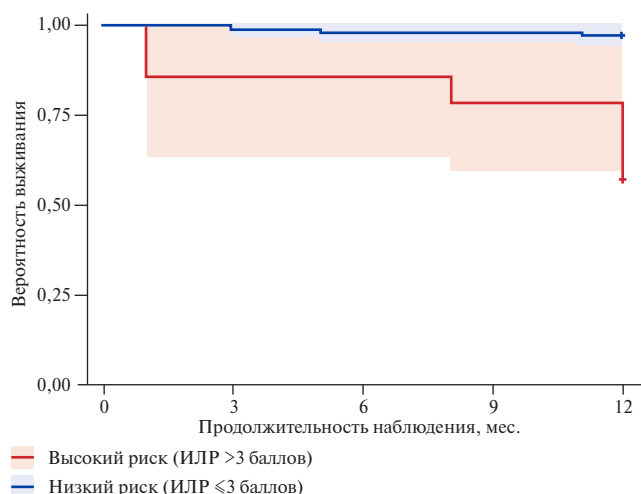


Рис. 4. Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь между значением ИЛР и вероятностью выживания исследованных больных.

Сокращение: ИЛР — индекс летального риска.

Таблица 3

Результаты бинарной логистической регрессии для прогнозирования смерти по причине осложнений ССЗ с преобразованием полученных β -коэффициентов в баллы

Предикторы	β -коэффициент	Баллы
Наличие в анамнезе АГ	-0,905	-1
Наличие в анамнезе ожирения	-0,983	-2
ФВ ЛЖ <25%	0,606	1
Наличие эксцентрической ГМЛЖ	1,177	2
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	1,201	2
NT-proBNP >2000 пг/мл	1,066	2

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

развития смерти по причине осложнений ССЗ. На основании рассчитанных β -коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса — индекса летального риска (ИЛР) (табл. 3). По результатам ROC-анализа значение индекса в 3 балла было принято в качестве порогового значения. Значения ИЛР >3 баллов позволяют прогнозировать однолетнюю вероятность развития смерти по причине осложнений ССЗ у больных ХСН с чувствительностью 85,7% и специфичностью 76,8%.

Валидация результатов на пациентах тестовой выборки

Применение ИЛР на тестовой выборке продемонстрировало очень хорошее качество модели в прогнозировании риска однолетней летальности по причине осложнений ССЗ (AUC 0,852±0,069 с 95% ДИ: 0,716-0,988; $p=0,0001$). Повышение ИЛР на каждый 1 балл

увеличивало риск летального исхода в 1,72 (95% ДИ: 1,30-2,27; $p=0,001$) раз.

В группе больных с высоким риском летального исхода (ИЛР >3 баллов, $n=14$) в ходе однолетнего наблюдения смерть по причине осложнений ССЗ была зарегистрирована в 43% (у 6 пациентов), в то время как при предполагаемом низком риске смерти (ИЛР ≤3 баллов, $n=118$) частота возникших летальных исходов составила 3% (у 3 больных) (рис. 4).

Обсуждение

Несомненная необходимость прогнозировать раннюю летальность перед принятием решения об имплантации ИКД, с одной стороны, и отсутствие сформулированных критериев для расчета вероятности такого исхода, с другой стороны, подчеркивают несовершенство действующих клинических рекомендаций по профилактике ВСС. По этой причине многими авторами разрабатываются прогностические системы, ставящие целью решение этой задачи, большинство из которых включает клинические или лабораторные предикторы. Так, Barsheshet A, et al. предложили набор из клинических, лабораторных и электрокардиографических показателей для предсказания общей смертности у больных с ИКД без функции CPT [5]. В 2006г была представлена Seattle Heart Failure Model — прогностическая модель, разработанная для оценки ожидаемой продолжительности жизни и риска смерти у пациентов с ХСН [6]. Основанная не только на оценке клинических данных, но и информации о принимаемой медикаментозной терапии и имплантированных устройствах, шкала получила ограниченное применение вследствие недооценки клинического статуса (коморбидности) и отсутствия учета важных биомаркеров. В 2020г группой авторов из США был разработан калькулятор MADIT-ICD Benefit Score, основанный на клинических данных и информации о конечных точках четырех исследований MADIT, с участием >4500 больных ХСН [7]. В качестве предикторов неаритмической смерти были предложены: возраст ≥75 лет, ИМТ <23 кг/м², ФВ ЛЖ ≤25%, ФК ХСН ≥2, использование CPT, наличие в анамнезе сахарного диабета и предсердных аритмий. Несмотря на многообещающие ожидания, было показано, что использование шкалы MADIT-ICD Benefit Score в повседневной клинической практике хоть и предоставляет дополнительную информацию о риске неаритмической смерти, но в целом не имеет преимуществ перед традиционным подходом к отбору больных с ХСН на ИКД, исходя из величины ФВ ЛЖ [8].

По мнению многих авторов, известные прогностические системы часто разрабатываются на основании данных исследований проведенных до появления новых классов медикаментозных препаратов для лечения ХСН, что может ограничивать эффективность их применения в реальной практике. Таким образом, стоит признать, что несмотря на большой массив на-

копленных наблюдательных данных, так и не была разработана эффективная прогностическая система, позволяющая прогнозировать риск смерти от осложнений ССЗ с развитием терминального состояния, рефрактерного к проводимой электротерапии ИКД.

В условиях реальной мировой практики каждый шестой больной СНнФВ декомпенсируется в течение ближайших 18 мес., переходя в категорию пациентов с высоким риском смерти от осложнений ССЗ [9]. Согласно полученным данным, частота наступления смерти больных СНнФВ по причине развития осложнений ССЗ в течение года после имплантации ИКД составила ~10%, несмотря на получение оптимальной медикаментозной терапии, интервенционного лечения ХСН (СРТ при наличии показаний) и регулярного наблюдения у кардиолога. В ранее проведенных крупных международных многоцентровых исследованиях с участием схожей когорты больных общая смертность в течение года после имплантации ИКД имела разные значения: 6% в Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) [10], 9% в Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-2) [11], 16% в Synergistic Effects of Risk Factors for Sudden Cardiac Death Study (SERF) [12]. Нам не удалось найти в свободном доступе похожих по дизайну отечественных исследований, в связи с чем представленные данные могут представлять интерес для оценки ранней летальности после имплантации ИКД у российских пациентов с СНнФВ.

Особенностью представленного исследования является выбранная конечная точка — однолетняя летальность от осложнений ССЗ, основным из которых чаще всего является ОДСН [13]. Авторская позиция заключается в гипотезе, согласно которой ассоциированные с сердечно-сосудистой системой факторы обладают максимальной прогностической способностью только применительно к выбранной конечной точке, и могут оказаться малочувствительными к смертности от всех причин.

В данном исследовании было показано, что анамнестические данные по АГ ассоциируются с трехкратным снижением риска однолетней смертности по причине развития осложнений ССЗ (ОШ 0,36; 95% ДИ: 0,17–0,754; $p=0,005$), а больные, умершие в течение периода наблюдения, имели более низкие значения САД: 110 (100–130) мм рт.ст. vs 120 (110–130) мм рт.ст., $p=0,025$. Известно, что АГ является признанным фактором риска, линейно связанным с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями; известно, что первичная профилактика возникновения и ухудшения течения ХСН заключается в снижении уровня АД до целевых показателей [14]. С другой стороны, высказывается мнение, согласно которому низкое САД может указывать на прогрессирование сократительной дисфункции ЛЖ и выступать в качестве предиктора ОДСН [15]. При этом, вероятно, важно разделять низкое АД, связанное с тяжестью пациента, и снижение АД на фоне прово-

димой терапии. Имеет значение и тот факт, что низкое САД является фактором, существенно ограничивающим назначение и применение всех основных классов препаратов для лечения СНнФВ.

Неоднозначность клинической интерпретации величины САД у разных категорий больных ХСН была ярко проиллюстрирована в работе Ather S, et al. [16]. Сравнив летальность в группах больных с умеренной (3263 пациента) и выраженной систолической дисфункцией (2906 больных), авторы обнаружили, при $30\% \leq \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$ зависимость между САД и сердечно-сосудистой смертностью имеет U-образную форму с минимальной летальностью при САД 130–140 мм рт.ст. Интересной находкой стала выявленная линейная зависимость САД и сердечно-сосудистой смертности в группе ФВ ЛЖ $< 30\%$: при САД > 140 мм рт.ст. вероятность летального исхода была минимальной, а при САД < 120 мм рт.ст. — возрастала [16]. В крупном российском эпидемиологическом исследовании ЭПОХА-Д-ХСН была продемонстрирована аналогичная закономерность в отношении госпитального прогноза для больных ОДСН: при снижении уровня САД < 120 мм рт.ст. увеличивались риски госпитальной летальности, в то время как увеличение САД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 13–16% [17].

Тесная связь между уровнем САД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, вероятно, объясняется физиологией сердца. САД определяется величиной сердечного выброса и системным сосудистым сопротивлением. При сохраненной сократимости ЛЖ ведущим фактором, определяющим повышение САД, является периферическая вазоконстрикция. У больных СНнФВ низкое САД свидетельствует о снижении сердечного выброса, по этой причине повышенное САД ассоциируется со снижением смертности по причине осложнений ССЗ [18].

Достаточно неожиданным результатом стало выявленное влияние наличия ожирения в анамнезе на ожидаемую продолжительность жизни больного ХСН > 1 года. Этот клинический предиктор повышал вероятность выживания в течение года наблюдения в 5,3 раза (ОШ 0,19; 95% ДИ: 0,07–0,55; $p=0,001$).

Выявленные в ходе данного исследования взаимоотношения между наличием в анамнезе ожирения и вероятностью смерти вследствие ОДСН могут укладываться в рамки описанного в литературе "парадокса ожирения". В метаанализе клинических исследований, включившем 28209 больных ХСН, Oreopoulos A, et al. показали, что в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ больные ХСН с избыточной массой тела или ожирением имели более низкие показатели сердечно-сосудистой и общей смертности при наблюдении в течение в среднем 2,7 года [19]. Такие кардиопротективные эффекты связывают с эндокринной активностью жировой ткани, проявляющейся угнетением систем-

ного воспаления и замедлением атеросклероза, изменением концентрации адипонектина и других биологически активных агентов [20]. Противоположное по эффекту влияние ранее валидированных факторов риска на клинические конечные точки часто рассматривают как проявление обратной эпидемиологии. Результаты данного исследования следует рассматривать как с этой позиции, так и принимать во внимание потенциальное наличие спутывающих факторов (confounders), формирующих ложные зависимости.

В проведенном оригинальном исследовании было показано, что биомаркеры крови способны предоставлять информацию, помогающую выявить среди больных СНнФВ пациентов с крайне высоким риском смерти по причине осложнений ССЗ, что следует учитывать при отборе на имплантацию ИКД и, возможно, при определении приоритета в листе ожидания на операцию.

На большой когорте больных СНнФВ (8399 пациентов с ФК ХСН II-IV) было показано, что увеличение уровня NT-proBNP повышало вероятность декомпенсации ХСН и смерти вследствие развития ОДН. Примечательно, что высокие концентрации этого биомаркера находились в обратной зависимости от уровня СКФ. Авторы не ставили целью выявить отрезное значение биомаркера, при этом медиана NT-proBNP у больных, подвергнутых наблюдению, составила 2067 пг/мл. В одном из наблюдательных исследований было отмечено, что каждое снижение СКФ на 15 мл/мин/1,73 м² было связано с повышением порога NT-proBNP на 43% для 99-го перцентиля (95% ДИ: 1,21-1,69) [21]. Таким образом, повышение уровня NT-proBNP у больных СНнФВ отражает не только уровень миокардиального стресса, но и может указывать на прогрессирующую почечную дисфункцию, которая, согласно представленным результатам и данным других исследователей, имеет сильные ассоциации со смертностью по причине развития осложнений ССЗ.

Связь повышенного уровня NT-proBNP со сниженной функциональной активностью почек и прогрессированием ХСН часто объясняется единством патогенетических механизмов, реализующихся при этих состояниях [22]. В настоящее время не вызывает сомнений, что нарушение функции почек активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Результатом становится задержка натрия и жидкости, вазоконстрикция, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Повышенное растяжение стенок ЛЖ инициирует высвобождение биомаркеров миокардиального стресса — натрийуретических пептидов. В то же время почки являются единственным путем выведения NT-proBNP, поэтому у пациентов с хронической болезнью почек и снижением СКФ клиренс NT-proBNP снижается, а его уровень в крови еще больше повышается. Оба биомаркера часто включаются в список предикторов изучаемой конечной точки. Так, составленная согласно результатам исследова-

ния PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) прогностическая система включала логарифм концентрации NT-proBNP (ОШ 1,61; 95% ДИ: 1,41-1,84; $p < 0,001$), в то время как фактор "уровень СКФ до 60 мл/мин/1,73 м²" продемонстрировал свою предиктивную способность только при однофакторном анализе (ОШ 0,96; $p < 0,001$) [15].

Вышеперечисленные факты подтверждают полученные результаты, согласно которым повышенный уровень NT-proBNP (> 2000 пг/мл) указывал на высокий риск смерти от осложнений ССЗ, особенно у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², что полностью согласуется с данными других исследователей [23]. Более того, снижение концентрации NT-proBNP может свидетельствовать об уменьшении риска смерти и вероятности развития ОДН [24].

Проведенный статистический анализ не выявил достоверного влияния СРТ на однолетнюю смертность по причине развития осложнений ССЗ, что может быть связано с включением в исследование больных, у которых развилась терминальная ХСН, рефрактерная к СРТ. Неоднозначность отношения к СРТ как модификатору однолетней смертности от осложнений ССЗ объясняется и разными подходами к ведению больных с имплантированными устройствами, связанными с особенностями программирования СРТ, разной оценкой эффекта от этой терапии, отсутствием унифицированного подхода к предимплантационному отбору больных. В большинстве крупных рандомизированных исследований, показавших противоположный результат, сравнивалась общая смертность либо же смерть от всех причин была одной из составляющих композитной конечной точки, этот показатель отслеживался на протяжении длительного времени наблюдения (> 2 лет). Существенным фактором, который стоит принимать во внимание при интерпретации полученных результатов, является тот факт, что все больные из нашего исследования были подвергнуты имплантации ИКД, что само по себе может позитивно модифицировать однолетнюю смертность [25].

Главным результатом проведенной работы стала разработка нового прогностического инструмента — ИЛР, основанного на применении рутинных клинико-анамнестических факторов, включенных в стандарты оказания помощи больным с ХСН. Валидация на тестовой выборке продемонстрировала хороший прогностический потенциал разработанной шкалы, полученные показатели диагностической эффективности оказались сопоставимыми с имеющимися ранее представленными аналогами либо даже превышали их.

Ограничения исследования. Следует отметить ряд ограничений представленного исследования, к которым можно отнести одноцентровый дизайн.

Согласно полученным результатам, частота пациентов, ответивших на СРТ, оказалась ниже данных других исследователей. Стоит подчеркнуть, что набор участни-

ков в исследование проводился с 2012г, по этой причине у части больных ответ на СРТ мог быть не достигнут по ряду объективных причин, связанных с несовершенством систем доставки, отсутствием квадрупольных электродов для стимуляции ЛЖ, особенностями программирования имплантированных устройств.

На частоту регистрации конечной точки могло оказать влияние и появление новых классов препаратов для лечения ХСН. Учитывая длительное наблюдение и отсутствие задач по строгому контролю и учету принимаемой терапии и анализу ее влияния на конечную точку, не представляется возможным указать точное число пациентов, получавших квадротерапию ХСН в ходе проспективного наблюдения. Отсутствие приема препаратов квадротерапии у всех больных, с одной стороны, является ограничением исследования. С другой стороны, исследование отражает реальную клиническую практику, для которой характерно отсутствие полного охвата больных ХСН квадротерапией, в т.ч. по причине выраженной артериальной гипотонии.

Литература/References

- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Loungani RS, Teerlink JR, Metra M, et al. Cause of Death in Patients With Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2020;8:999-1008. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.010.
- Lebedeva VK, Lebedev DS. Implantable cardioverter defibrillator: decision-making on turning off in patients with end-stage heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(9):3868. (In Russ.) Лебедева В.К., Лебедев Д.С. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор: принятие решения об отключении у пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):3868. doi:10.15829/1560-4071-2020-3868.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
- Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT, et al. Applicability of a Risk Score for Prediction of the Long-Term (8-Year) Benefit of the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2075-79. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.036.
- Bilchick KC, Wang Y, Cheng A, et al. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2606-18. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.568.
- Younis A, Goldberger JJ, Kutyla V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J*. 2021;42:1676-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1057.
- Ilov NN, Boytsov SA, Nечепуренко AA. Whether to implant a defibrillator or not? The Possibility of Using the MADIT-ICD Benefit Score Calculator in Real Practice. *Kardiologia*. 2024;64(2):27-33. (In Russ.) Илов Н.Н., Бойцов С.А., Нечепуренко А.А. Имплантировать дефибриллятор или нет? Возможности использования калькулятора MADIT-ICD Benefit Score в клинической практике. *Кардиология*. 2024;64(2):27-33. doi:10.18087/cardio.2024.2.n2447.
- Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:935-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:225-37. doi:10.1056/NEJMoa043399.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346:877-83. doi:10.1056/NEJMoa013474.
- Stein KM, Mittal S, Gilliam FR, et al. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Europace*. 2009;11:734-40. doi:10.1093/europace/eup055.
- Barra S, Duehmk R, Providência R, et al. Very long-term survival and late sudden cardiac death in cardiac resynchronization therapy patients. *Eur Heart J*. 2019;40:2121-7. doi:10.1093/eurheartj/ehz238.

Заключение

В ходе проведенного исследования на основании исходных клинических, инструментальных и лабораторных данных, а также результатов проспективного однолетнего наблюдения были сформированы многофакторные прогностические системы, направленные на определение вероятности смерти по причине осложнений ССЗ у больных СНнФВ после установки ИКД с целью первичной профилактики ВСС. На основании полученных результатов был разработан ИЛР, предложено "отрезное значение" этого показателя, выше которого вероятность развития смерти по причине осложнений ССЗ у больных ХСН прогнозировалась с чувствительностью 85,7% и специфичностью 76,8%.

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

- Britton KA, Gaziano JM, Djoussé L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1129-34. doi:10.1093/eurjhf/hfp141.
- Shen L, Claggett BL, Jhund PS, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFref from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110:1334-49. doi:10.1007/s00392-021-01888-x.
- Ather S, Chan W, Chiller A, et al. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A complex relationship. *Am Heart J*. 2011;161:567-73. doi:10.1016/j.ahj.2010.12.009.
- Polyakov DS, Fomin IV, Badin YV, et al. Effects of systolic and diastolic blood pressure and its changes between successive hospitalizations on prognosis for patients with acute decompensated CHF. *Russ Hear Fail J*. 2017;18(3):178-84. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и др. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3):178-84. doi:10.18087/rhfj.2017.3.2357.
- Ventura HO, Messerli FH, Lavie CJ. Observations on the blood pressure paradox in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:843-5. doi:10.1002/ehfj.818.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156:13-22. doi:10.1016/j.ahj.2008.02.014.
- Shpagina OV, Bondarenko IZ. Obesity Paradox — another look at the problem of cardiovascular disease. Obesity and metabolism. 2013;10(4):3-9. (In Russ.) Шпагина О.В., Бондаренко И.З. "Парадокс ожирения" — еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и Метаболизм*. 2013;10(4):3-9. doi:10.14341/omet201343-9.
- Bansal N, Zelnick LR, Ballantyne CM, et al. Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain Natriuretic Peptide in Patients With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79:383-92. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.017.
- Koziova NA, Chernyavina AI. Risk of heart failure depending on the structure and subclinical target organ damage in patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4257. (In Russ.) Козилова Н.А., Чернявина А.И. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4257. doi:10.15829/1560-4071-2021-4257.
- Değertekin M. NT-proBNP levels in stage 3-4 chronic kidney disease and mortality in long term follow Up: HAPPY study sub group analysis. *Türk Kardioloji Dernegi Arsiivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2020. doi:10.5543/tkda.2020.57746.
- McCallum W, Tighiouart H, Kiernan MS, et al. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP With Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med*. 2020;133:115-22.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.047.
- Schrag B, Uijl A, Benson L, et al. Association Between Use of Primary-Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Mortality in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2019;140:1530-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043012.



Взаимосвязь хронического окклюзионного поражения коронарных артерий с проживанием в экстремальных природно-климатических условиях

Утегенов Р. Б., Сапожников С. С., Бессонов И. С.

Цель. Изучить взаимосвязь хронического окклюзионного поражения коронарных артерий с проживанием в экстремальных природно-климатических условиях Крайнего Севера у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материал и методы.** Из "Регистра проведенных операций коронарной ангиографии" были отобраны 5679 больных с ИБС. Основную группу составили 2588 некоренных жителей Крайнего Севера, группу сравнения — 3091 пациент, проживающий на Юге Тюменской области. Хроническая окклюзия коронарной артерии определялась при отсутствии антеградного кровотока по коронарной артерии продолжительностью >3 мес. по данным анамнеза, либо предшествующей коронароангиографии. С целью устранения исходного дисбаланса между исследуемыми группами применялся метод сопоставления индексов склонностей (propensity score matching).

Результаты. Пациенты, проживающие на Крайнем Севере, были моложе ($53,2 \pm 7,49$ лет vs $56,8 \pm 8,34$ лет, $p < 0,001$), среди них чаще встречались мужчины. После проведения propensity score matching, в сбалансированных по основным факторам риска ИБС группах, у пациентов Крайнего Севера чаще определялся значимый коронарный атеросклероз. При этом у пациентов, постоянно проживающих на Крайнем Севере, статистически значимо чаще определялись хронические окклюзии ($50,3\%$ vs $41,7\%$, $p < 0,001$). У пациентов основной группы хронические окклюзии чаще локализовались в проксимальных ($35,0\%$ vs $29,0\%$, $p < 0,001$) и средних сегментах ($39,0\%$ vs $33,0\%$, $p < 0,001$) коронарных артерий в сравнении с группой Юга Тюменской области. Наиболее частая локализация окклюзионного поражения определялась в передней нисходящей артерии ($22,0\%$ vs $17,0\%$, $p < 0,001$) и правой коронарной артерии ($28,0\%$ vs $24,0\%$, $p = 0,001$). По результатам мультивариантного анализа, проживание на Крайнем Севере ассоциировалось с увеличением частоты выявления хронических окклюзий коронарных артерий при проведении коронароангиографии на 39% (отношение шансов 1,39; 95% доверительный интервал: 1,25-1,54; $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с ИБС, проживающих на Крайнем Севере, хронические окклюзии коронарных артерий определяются чаще в сравнении с больными Юга Тюменской области. По результатам мультивариантного анализа проживание в экстремальных природно-климатических условиях являлось независимым предиктором выявления хронических окклюзий коронарных артерий при проведении коронароангиографии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хронические окклюзии коронарных артерий, атеросклеротические бляшки, Крайний Север, коронароангиография.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Благодарим научного сотрудника лаборатории РЭМДил Тюменского кардиологического научного центра к.м.н. Каштанова М.Г. за проведенный статистический анализ данных.

Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Утегенов Р.Б.* — м.н.с., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-8619-6478, Сапожников С.С. — м.н.с., лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научный отдел инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-8265-7425, Бессонов И.С. — д.м.н., зав. лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научный отдел инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ruslanutegenov8776@gmail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КС — Крайний Север, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФАТК — фиброатерома с тонкой капсулой, ХОКА — хроническая окклюзия коронарных артерий, ЮТО — Юг Тюменской области.

Рукопись получена 10.10.2024

Рецензия получена 08.12.2024

Принята к публикации 23.02.2025



Для цитирования: Утегенов Р.Б., Сапожников С.С., Бессонов И.С. Взаимосвязь хронического окклюзионного поражения коронарных артерий с проживанием в экстремальных природно-климатических условиях. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6156. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6156. EDN: YGKAID

Association between coronary chronic total occlusion and living in extreme natural and climatic conditions

Utegenov R. B., Sapozhnikov S. S., Bessonov I. S.

Aim. To study the relationship between coronary chronic total occlusion (CTO) and living in extreme natural and climatic conditions of the Far North in patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. A total of 5679 patients with coronary artery disease (CAD) were selected from the "Registry of Coronary Angiography Operations". The main group consisted of 2588 non-native residents of the Far North, while the comparison group — 3091 patients living in the south of the Tyumen Oblast. CTO was defined as the absence of antegrade coronary flow for more than 3 months according to the medical history or previous coronary angiography. In order to eliminate the initial imbalance between the study groups, the propensity score matching method was used.

Results. Patients living in the Far North were younger ($53,2 \pm 7,49$ years vs $56,8 \pm 8,34$ years, $p < 0,001$), and were more often men. After propensity score matching, in groups balanced by the main risk factors for CAD, Far North patients were more likely to have significant coronary atherosclerosis. At the same time,

CTO was significantly more often determined in patients permanently residing in the Far North ($50,3\%$ vs $41,7\%$, $p < 0,001$). In patients of the main group, CTO was more often located in the proximal ($35,0\%$ vs $29,0\%$, $p < 0,001$) and middle coronary segments ($39,0\%$ vs $33,0\%$, $p < 0,001$) in comparison with the group of the South of the Tyumen Region. The most frequent occlusion location was determined in the anterior descending artery ($22,0\%$ vs $17,0\%$, $p < 0,001$) and the right coronary artery ($28,0\%$ vs $24,0\%$, $p = 0,001$). According to multivariate analysis, residence in the Far North was associated with an increase in detection rate of CTO during coronary angiography by 39% (odds ratio 1,39; 95% confidence interval: 1,25-1,54; $p < 0,001$).

Conclusion. CTO is more common in patients with CAD living in the Far North compared to patients living in the South of the Tyumen Region. According to multivariate analysis, living in extreme natural and climatic conditions was an independent predictor of CTO according to coronary angiography.

Keywords: coronary artery disease, coronary chronic total occlusion, atherosclerotic plaques, Far North, coronary angiography.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. We are grateful to the researcher of the REMDIL laboratory of the Tyumen Cardiology Research Center, Candidate of Medical Science Kashtanova M.G. for the statistical data analysis.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Utegenov R. B. * ORCID: 0000-0001-8619-6478, Sapozhnikov S. S. ORCID: 0000-0001-8265-7425, Bessonov I. S. ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Corresponding author: ruslanutegenov8776@gmail.ru

Received: 10.10.2024 **Revision Received:** 08.12.2024 **Accepted:** 23.02.2025

For citation: Utegenov R. B., Sapozhnikov S. S., Bessonov I. S. Association between coronary chronic total occlusion and living in extreme natural and climatic conditions. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6156. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6156. EDN: YGKAID

Ключевые моменты

- Для пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на Крайнем Севере, характерно более частое и комплексное поражение коронарного русла.
- Выявляемость хронического окклюзионного поражения коронарных артерий на Крайнем Севере достигла 50,3%, что соответствует верхней границе диапазона, описанного в литературе, несмотря на более молодой возраст пациентов.
- Проживание в экстремальных природно-климатических условиях являлось независимым предиктором наличия хронического окклюзионного поражения коронарных артерий при проведении коронароангиографии.

Key messages

- Patients with coronary artery disease living in the Far North are characterized by more frequent and complex coronary involvement.
- The detection rate of coronary chronic total occlusion in the Far North reached 50,3%, which corresponds to the upper range limit described in the literature, despite the younger age of patients.
- Living in extreme natural and climatic conditions was an independent predictor of coronary chronic total occlusion during coronary angiography.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности как в России, так и в мире [1]. Согласно исследованию, проведенному в рамках проекта Global Burden of Disease, ИБС продолжает занимать лидирующие позиции в статистике смертности, что подчеркивает необходимость глубокого понимания факторов, лежащих в основе её развития и прогрессирования [2].

В этом контексте особый интерес представляют регионы Крайнего Севера (КС), где наряду с традиционными факторами риска, население подвергается воздействию экстремальных природно-климатических условий. Исследования показали, что арктический климат может оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, в частности, способствовать раннему развитию и неблагоприятному течению ИБС [3, 4].

Наследственные механизмы адаптации у прошлого населения Севера сталкиваются с серьезными вызовами в экстремальных природно-климатических условиях. Эти механизмы, хотя и обеспечивают краткосрочную адаптацию, но не всегда способны поддерживать нормальные физиологи-

ческие процессы на длительном промежутке времени. Это обуславливает формирование так называемого "синдрома полярного напряжения". К основным компонентам этого синдрома относятся окислительный стресс, иммунная недостаточность, гипоксия тканей и психоэмоциональное напряжение [5]. Истощение адаптационных возможностей организма, в свою очередь, вызывает каскад дисадаптивных расстройств, приводящих к развитию хронических заболеваний.

Ранее было установлено, что у населения КС коронарный атеросклероз развивается в более молодом возрасте и характеризуется более тяжелым поражением коронарных артерий. В то же время роль хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА) в структуре этих комплексных поражений остаётся малоизученной [6]. Окклюзия коронарных артерий считается хронической, если в течение ≥ 3 мес. в артерии отсутствует физиологический антеградный кровоток [7]. У данного состояния можно выделить две основные причины. Первая — острый тромбоз, который приводит к внезапной закупорке сосуда вследствие повреждения сосудистой стенки. Вторая — прогрессирование существующего стеноза коронарной артерии, который со временем приводит к полной окклюзии [8]. Согласно одной из гипотез, у пациентов, проживающих на КС, структура атеросклеротических бляшек (АСБ) может способствовать более частому развитию ХОКА. Так, исследование с использованием оптиче-



Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ской когерентной томографии показало, что у жителей КС наблюдается более высокая частота формирования фиброатеромы с тонкой капсулой (ФАТК), что делает их более уязвимыми к разрыву, являющемуся ведущим предиктором коронарного тромбоза, а также может способствовать более частому развитию ХОКА [9].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи хронического окклюзионного поражения коронарных артерий с проживанием в экстремальных природно-климатических условиях КС у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Из "Регистра проведенных операций коронарной ангиографии"¹, содержащего данные 25627 пациентов, были отобраны 5679 больных ИБС, кому в Тюменском кардиологическом научном центре была выполнена коронароангиография (КАГ). В исследование включались пациенты с верифицированной ИБС, подтвержденной инструментальными методами (стресс-эхокардиография, велоэргометрическая

проба, тредмил-тест). Из исследования были исключены лица с пропусками в данных, и представители коренного населения КС, а также с окклюзионными поражениями коронарных артерий с подтвержденной давностью <3 мес. (рис. 1).

Диагностика ИБС основывалась на клинично-анамнестических данных (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия высокого функционального класса, безболевая ишемия миокарда) и результатах инструментальных исследований. Критерием ишемии миокарда по результатам стресс-эхокардиографии считалось появление транзиторных нарушений регионарной и глобальной сократимости левого желудочка на пике нагрузки. Положительным результатом нагрузочных тестов на велоэргометре и тредмил-тесте считалась горизонтальная или косонисходящая депрессия или элевация сегмента ST ≥ 1 мм в двух смежных отведениях через ≥ 60 -80 мс от точки J во время или сразу после прекращения нагрузки, в т.ч. без ангинозного приступа.

Пациенты с положительным нагрузочными тестами и высокими риском выявления обструктивных поражений коронарных артерий подверглись инвазивному исследованию — КАГ. Для стеноза ствола левой коронарной артерии и проксимального сегмента пе-

¹ Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Колунин Г. В. и др. Регистр проведенных операций коронарной ангиографии (база данных). Свидетельство: 010620075. Заявка: 2009620515. 2010.

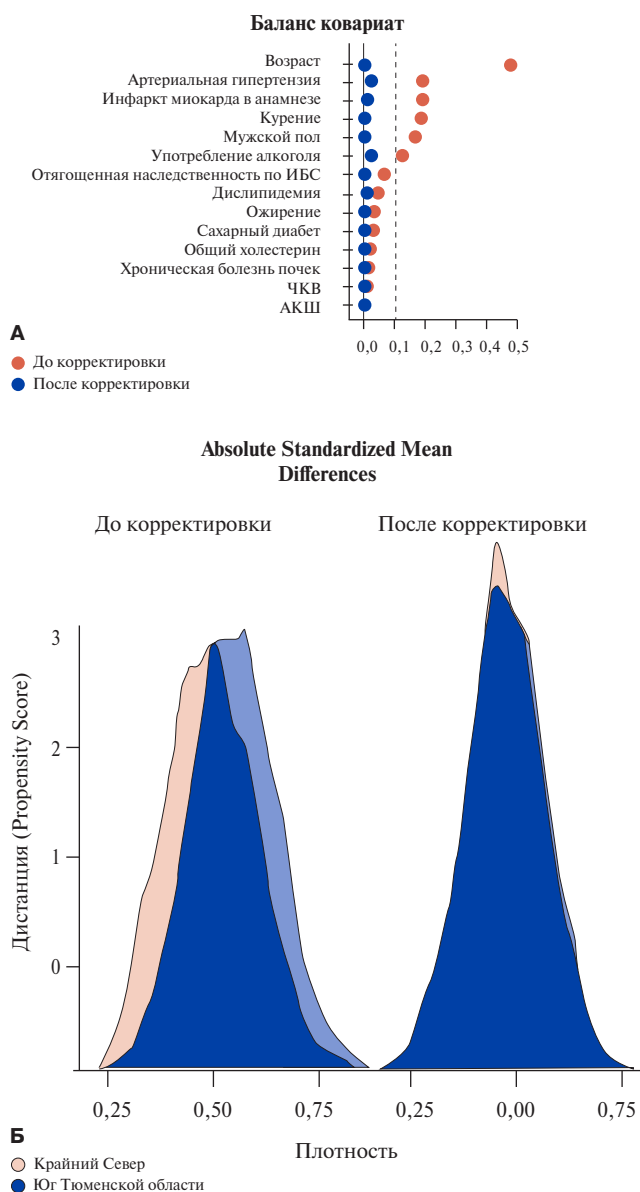


Рис. 2. Сравнение распределения ковариат до и после применения метода Propensity Score Matching с помощью визуализации Love plot (**А**) и Density plot (**Б**). **Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала. **Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

редней нисходящей артерии (ПНА) значимым считалось сужение $\geq 50\%$ диаметра, в остальных случаях $\geq 75\%$ диаметра. ХОКА определялась при отсутствии антеградного кровотока по коронарной артерии продолжительностью не менее 3 мес., диагностируемое по данным анамнеза (перенесенный ИМ) или предшествующей КАГ.

Статистический анализ. Для анализа данных применялись статистические пакеты SPSS 26.0 (IBM, USA) и R4.2 (Vienna). Методом анализа полных случаев (complete case analysis) были исключены пропущенные значения. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены в виде

среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, а при распределении, отличном от нормального, в виде медианы (25-й — 75-й перцентиль). Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Категориальные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. Для сравнения количественных переменных использовались критерий t Стьюдента (при нормальном распределении) и непараметрический критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального). Качественные переменные сопоставлялись с помощью критерия χ^2 . С целью устранения исходного дисбаланса между исследуемыми группами применялось сопоставление оценок склонностей (propensity score matching — PSM) по принципу ближайшего соседа в соотношении 1:1 с калипером 0,05. Достижение баланса между группами подтверждалось визуальной оценкой с использованием графиков Love plot, Density plot и функции bal.tab пакета "cobalt" (рис. 2). После PSM сравнение групп проводилось с помощью теста МакНемара для категориальных данных, парного t-теста или знакового рангового теста Уилкоксона для непрерывных данных. Моделирование бинарного отклика осуществлялось с применением генерализованной линейной модели (логистической регрессии) с робастными оценками. Для выявления потенциальной систематической ошибки (unmeasured bias) и оценки устойчивости полученных результатов использовался тест Розенбаума. Для определения факторов, ассоциирующихся с наличием хронической окклюзии проводили мультивариантный анализ — бинарную логистическую регрессию.

Данное исследование было выполнено в строгом соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Протокол исследования прошел экспертизу и получил одобрение локального этического комитета (выписка из протокола заседания № 175 от 16.11.2021).

Результаты

В исследование вошли 5679 пациентов, основную группу которых составили 2588 некоренных жителей Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), относящегося к территориям КС Тюменской области. В группу сравнения были включены 3091 больных, проживающих в умеренной климатической зоне Юга Тюменской области (ЮТО).

Клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1. Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов выявил определенные различия в зависимости от региона постоянного проживания. Так, проживающее на КС пациенты были моложе, с преобладанием лиц мужского пола. Распространенность таких факторов риска,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов до и после сопоставления индексов склонностей

Показатели	До проведения PSM				После проведения PSM			
	Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2588)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=3091)	p	SMD	Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2263)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=2263)	p	SMD
Возраст, лет, M±SD	53,2±7,49	56,8±8,34	<0,001	0,452	54,2±7,12	54,2±7,34	0,400	0,020
Мужской пол, n (%)	2234 (86,3)	2499 (80,8)	<0,001	0,152	1931 (85,3)	1934 (85,5)	1,000	<0,001
Курение, n (%)	1048 (40,5)	996 (32,0)	<0,001	0,170	862 (37,9)	865 (38,2)	0,855	0,006
Употребление алкоголя, n (%)	507 (20,0)	462 (15,0)	<0,001	0,120	407 (18,0)	400 (17,7)	0,800	0,010
Ожирение, n (%)	1288 (49,8)	1454 (47,0)	0,043	0,050	1113 (49,2)	1124 (49,7)	0,800	0,01
Сахарный диабет, n (%)	418 (16,2)	444 (14,4)	0,067	0,050	343 (15,2)	343 (15,2)	0,935	0,004
ХБП, n (%)	33 (1,3)	35 (1,1)	0,716	0,010	27 (0,01)	28 (0,01)	1,000	<0,001
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	583 (23,0)	780 (25,0)	0,019	0,060	531 (23,4)	537 (23,6)	0,861	0,006
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1476 (57,1)	1481 (48,1)	<0,001	0,180	1227 (54,2)	1220 (53,5)	0,721	0,011
Артериальная гипертензия, n (%)	2112 (81,6)	2744 (88,8)	<0,001	0,201	1916 (84,7)	1943 (85,9)	0,300	0,03
ЧКВ в анамнезе, n (%)	465 (18,0)	569 (18,4)	0,675	0,012	406 (17,9)	410 (18,0)	0,908	0,005
АКШ в анамнезе, n (%)	105 (4,1)	125 (4,0)	0,828	0,008	94 (4,2)	98 (4,3)	0,773	0,010
Содержание общего холестерина, ммоль/л, M±SD	5,15±1,29	5,18±1,27	0,458	0,020	5,16±1,27	5,15±1,26	0,945	0,001
Дислипидемия, n (%)	2174 (84,0)	2668 (86,3)	0,016	0,070	1922 (84,9)	1919 (84,8)	>0,9	0,011

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, PSM — Propensity Score Matching, SMD — Standardized Mean Difference.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика качественных показателей

Показатели	До проведения PSM			После проведения PSM		
	Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2588)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=3091)	p	Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2263)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=2263)	p
Наличие коронарного атеросклероза, n (%)	2,174 (84,0)	2,424 (78,0)	<0,001	1,896 (84,0)	1,785 (79,0)	<0,001
Наличие гемодинамически значимого поражения, n (%)	1,891 (73,0)	1,941 (63,0)	<0,001	1,648 (73,0)	1,427 (63,0)	<0,001
Наличие окклюзионного поражения, n (%)	1,315 (50,8)	1,281 (41,4)	<0,001	1,139 (50,3)	944 (41,7)	<0,001
Окклюзии в проксимальном сегменте, n (%)	899 (35,0)	893 (29,0)	<0,001	783 (35,0)	655 (29,0)	<0,001
Окклюзии в среднем сегменте, n (%)	1,018 (39,0)	1,027 (33,0)	<0,001	883 (39,0)	738 (33)	<0,001
Окклюзии в дистальном сегменте, n (%)	166 (6,4)	180 (5,8)	0,4	147 (6,5)	122 (5,4)	0,13
Окклюзионное поражение ПНА, n (%)	594 (23,0)	508 (16,0)	<0,001	505 (22,0)	377 (17,0)	<0,001
Окклюзионное поражение ОА, n (%)	328 (13,0)	354 (11,0)	0,2	295 (13,0)	252 (11,0)	0,055
Окклюзионное поражение ПКА, n (%)	727 (28,0)	734 (24,0)	<0,001	637 (28,0)	540 (24,0)	0,001
Окклюзионное поражение ДА, n (%)	54 (2,1)	39 (1,3)	0,02	51 (2,3)	27 (1,2)	0,009
Окклюзионное поражение ВТК, n (%)	120 (4,6)	138 (4,5)	0,8	106 (4,7)	102 (4,5)	0,8
Окклюзионное поражение ИА, n (%)	25 (1,0)	27 (0,9)	0,8	22 (1,0)	23 (1,0)	>0,9

Сокращения: ВТК — ветвь тупого края, ДА — диагональная артерия, ИА — интермедиарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, PSM — Propensity Score Matching.

как курение и злоупотребление алкоголем, была также выше среди пациентов, постоянно проживающих на КС. Кроме того, в основной группе чаще регистрировался ИМ в анамнезе. В то же время для проживающих на ЮТО была характерна более высокая частота

отягощенной наследственности по ИБС. Также у них чаще встречались артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена.

После проведения анализа PSM, статистически значимых различий по базовым клинико-демографи-

ческим параметрам, включая факторы риска ИБС, между исследуемыми группами выявлено не было. На рисунке 2 представлен баланс переменных до и после PSM анализа.

В ходе анализа количественных и качественных данных ангиографии (представлены в таблицах 2 и 3) было установлено, что у пациентов, постоянно проживающих в условиях КС, чаще наблюдались более выраженные атеросклеротические поражения коронарного русла. При этом после при-

менения метода PSM большая часть изначально обнаруженных ангиографических различий сохранялась.

Пациенты основной группы чаще имели коронарный атеросклероз с гемодинамически значимыми поражениями одной, двух, трех и более коронарных артериях. В том числе статистически значимые различия определялись по количеству артерий с гемодинамически значимыми стенозами, без учета окклюзионных поражений.

Таблица 3

Ангиографическая характеристика количественных показателей

Показатели		До проведения PSM			После проведения PSM		
		Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2588)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=3091)	p	Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2263)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=2263)	p
Количество артерий с гемодинамически значимыми стенозами без окклюзионных поражений, n (%)	0	1,433 (55,2)	1,811 (59,0)	0,001	1,243 (55,1)	1,361 (60,2)	0,006
	1	784 (30,3)	809 (26,1)		684 (30,2)	594 (26,1)	
	2	266 (10,2)	321 (10,0)		237 (10,2)	211 (9,4)	
	≥3	105 (4,3)	150 (4,9)		99 (4,5)	97 (4,3)	
Количество артерий с гемодинамически значимыми стенозами, n (%)	0	697 (27,1)	1,150 (37,0)	<0,001	615 (27,0)	836 (37,0)	<0,001
	1	919 (36,0)	916 (30,0)		784 (35,0)	708 (31,0)	
	2	523 (20,0)	498 (16,0)		460 (20,0)	369 (16,5)	
	≥3	449 (16,9)	527 (17,0)		404 (18,0)	350 (15,5)	
Количество артерий с гемодинамически незначимыми стенозами, n (%)	0	2,017 (65,1)	1,740 (67,2)	0,056	1,514 (67,0)	1,494 (65,0)	0,8
	1	785 (25,3)	633 (24,1)		551 (24,0)	565 (24,6)	
	2	239 (7,8)	194 (7,7)		177 (7,8)	175 (7,1)	
	≥3	50 (1,8)	21 (1,0)		21 (1,0)	29 (1,3)	
Общее количество окклюзированных артерий, n (%)	0	1,273 (49,2)	1,810 (59,0)	<0,001	1,124 (50,0)	1,319 (58,0)	<0,001
	1	970 (37,0)	955 (30,8)		828 (37,0)	709 (31,0)	
	2	274 (11,0)	266 (8,3)		248 (11,0)	191 (9,0)	
	≥3	71 (2,8)	60 (1,9)		63 (2,0)	44 (1,9)	
Стенотическое поражение СтЛКА, n (%)	<50%	158 (6,1)	182 (5,9)	0,8	143 (6,3)	131 (5,8)	0,5
	50-75%	67 (2,6)	93 (3,0)	0,4	54 (2,4)	55 (2,4)	>0,9
	75-90%	38 (1,5)	47 (1,5)	>0,9	36 (1,6)	27 (1,2)	0,3
	>90%	10 (0,4)	27 (0,9)	0,035	10 (0,4)	19 (0,8)	0,14
Наличие стенотического поражения любой коронарной артерии, n (%)	<50%	811 (31,1)	1052 (34,4)	0,024	715 (32,0)	748 (33,0)	0,3
	50-75%	623 (24,0)	732 (24,0)	0,8	545 (24,0)	542 (24,0)	>0,9
	75-90%	740 (29,0)	849 (27,0)	0,4	658 (29,0)	603 (27,0)	0,073
	>90%	461 (18,0)	523 (17,0)	0,4	410 (18,0)	358 (16,0)	0,043
Стенотическое поражение ПНА, n (%)	<50%	302 (12,0)	450 (15,0)	0,002	264 (12,0)	318 (14,0)	0,019
	50-75%	205 (7,9)	278 (9,0)	0,2	171 (7,6)	205 (9,1)	0,076
	75-90%	312 (12,0)	346 (11,0)	0,3	282 (12,0)	249 (11,0)	0,14
	>90%	188 (7,3)	214 (6,9)	0,7	171 (7,6)	153 (6,8)	0,3
Стенотическое поражение ОА, n (%)	<50%	209 (8,1)	268 (8,7)	0,4	194 (8,6)	183 (8,1)	0,6
	50-75%	188 (7,3)	184 (6,0)	0,053	170 (7,5)	144 (6,4)	0,14
	75-90%	213 (8,2)	256 (8,3)	>0,9	188 (8,3)	163 (7,2)	0,2
	>90%	99 (3,8)	113 (3,7)	0,8	87 (3,8)	70 (3,1)	0,2
Стенотическое поражение ПКА, n (%)	<50%	280 (11,0)	381 (12,0)	0,085	244 (11,0)	277 (12,0)	0,14
	50-75%	186 (7,2)	196 (6,3)	0,2	163 (7,2)	150 (6,6)	0,5
	75-90%	210 (8,1)	278 (9,0)	0,3	183 (8,1)	198 (8,7)	0,5
	>90%	142 (5,5)	149 (4,8)	0,3	122 (5,4)	100 (4,4)	0,15

Таблица 3. Продолжение

Показатели		До проведения PSM			После проведения PSM		
		Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2588)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=3091)	p	Пациенты, проживающие на Севере Тюменской области (n=2263)	Пациенты, проживающие на Юге Тюменской области (n=2263)	p
Стенотическое поражение ДА, n (%)	<50%	42 (1,6)	44 (1,4)	0,6	38 (1,7)	31 (1,4)	0,5
	50-75%	63 (2,4)	96 (3,1)	0,15	60 (2,7)	69 (3,0)	0,5
	75-90%	101 (3,9)	103 (3,3)	0,3	91 (4,0)	73 (3,2)	0,2
	>90%	67 (2,6)	90 (2,9)	0,5	62 (2,7)	58 (2,6)	0,8
Стенотическое поражение ВТК, n (%)	<50%	78 (3,0)	73 (2,4)	0,2	72 (3,2)	50 (2,2)	0,054
	50-75%	71 (2,7)	88 (2,8)	0,9	61 (2,7)	64 (2,8)	0,9
	75-90%	114 (4,4)	119 (3,8)	0,3	105 (4,6)	86 (3,8)	0,2
	>90%	32 (1,2)	56 (1,8)	0,1	30 (1,3)	37 (1,6)	0,5
Стенотическое поражение ИА, n (%)	<50%	16 (0,6)	20 (0,6)	>0,9	14 (0,6)	13 (0,6)	>0,9
	50-75%	22 (0,9)	27 (0,9)	>0,9	21 (0,9)	21 (0,9)	>0,9
	75-90%	45 (1,7)	41 (1,3)	0,2	40 (1,8)	34 (1,5)	0,6
	>90%	21 (0,8)	32 (1,0)	0,5	19 (0,8)	24 (1,1)	0,5

Сокращения: ВТК — ветвь тупого края, ДА — диагональная артерия, ИА — интермедиарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, PSM — Propensity Score Matching.

Таблица 4

Факторы, ассоциирующиеся с наличием ХОКА

Показатель	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p, value	ОШ (95% ДИ)	p, value
Возраст, лет	1,01 (1,01-1,02)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Мужской пол	2,14 (1,87-2,44)	<0,001	1,85 (1,59-2,15)	<0,001
Уровень холестерина	1,07 (1,03-1,11)	<0,001	1,12 (1,08-1,17)	<0,001
Курение	1,32 (1,20-1,46)	<0,001	1,23 (1,10-1,37)	<0,001
Ожирение	1,20 (1,09-1,32)	<0,001	1,19 (1,07-1,32)	0,001
Сахарный диабет	1,47 (1,29-1,69)	<0,001	1,33 (1,14-1,54)	<0,001
ИМ в анамнезе	3,29 (2,98-3,62)	<0,001	2,98 (2,70-3,30)	<0,001
Артериальная гипертензия	1,19 (1,05-1,35)	0,005	1,19 (1,03-1,36)	0,015
АКШ в анамнезе	15,4 (9,70-26,3)	<0,001	12,1 (7,54-20,8)	<0,001
Проживание на Крайнем Севере	1,39 (1,25-1,54)	<0,001	1,39 (1,25-1,54)	<0,001

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов.

У пациентов основной группы статистически значимо чаще определялось хроническое окклюзионное поражение коронарного русла. Качественный анализ результатов показал, что у пациентов основной группы статистически значимо чаще наблюдались окклюзии проксимальных и средних сегментов коронарных артерий по сравнению с группой сравнения. При этом обращает на себя внимание, что наиболее частая локализация окклюзий наблюдалась в крупных эпикардиальных коронарных артериях, таких как ПНА и правая коронарная артерия (ПКА).

В таблице 4 представлена модель бинарной логистической регрессии. По результатам мультивариантного анализа было установлено, что возраст, мужской пол, курение, ожирение, сахарный диабет, ИМ и аортокоронарное шунтирование в анамнезе являлись независимыми предикторами выявления ХОКА

при проведении КАГ. При этом проживание на КС ассоциировалось с увеличением частоты определения ХОКА на 39% (отношение шансов 1,39; 95% доверительный интервал: 1,25-1,54; $p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с верифицированной ИБС, постоянно проживающих в экстремальных природно-климатических условиях, наблюдается более сложное и комплексное течение коронарного атеросклероза с высокой частотой окклюзионного поражения коронарного русла. При этом проживание на КС являлось независимым предиктором наличия окклюзионного поражения коронарных артерий. Эти данные подтверждают, что экстремальные природно-климатические факторы КС могут оказывать нега-

тивное влияние на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарном русле.

Следует отметить, что в условиях высоких широт, наряду с неблагоприятным воздействием экстремальных климатических условий, значительно меняется образ жизни, характер питания и психоэмоциональный статус пациентов, что также может способствовать развитию и прогрессированию коронарного атеросклероза [10]. Так, в ряде исследований была показана взаимосвязь депрессии, тревожности, уровня доходов и других неконвенционных факторов риска с развитием острого коронарного синдрома в условиях КС [11, 12].

Согласно результатам различных исследований, частота выявления ХОКА при проведении диагностической КАГ варьируется от 14,7% до 52% [13-15]. В нашем исследовании частота ХОКА в основной группе составила 50,3%, что соответствует верхней границе диапазона, описанного в литературе. При этом средний возраст пациентов по нашим данным был существенно ниже в сравнении с аналогичными исследованиями.

Несмотря на одинаковую частоту ИМ в анамнезе и частоту предшествующей эндоваскулярной реваскуляризации, в т.ч. по поводу острого ИМ, у пациентов КС значительно чаще выявлялись ХОКА. Эти различия могут быть связаны с особенностями патогенеза сосудистых катастроф в условиях КС. Тромбоз, возникающий при разрыве или эрозии АСБ, может быть тотальным или частично ограничивающим просвет артерии, а его динамика зависит от баланса фибринолитических процессов [16]. Предполагается, что природно-климатические факторы КС могут способствовать развитию стойкого тотального тромбоза без тенденции к реканализации. Данная гипотеза представляется актуальной и нуждается в проведении дополнительных исследований для более глубокого понимания механизмов влияния различных факторов на развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов, проживающих в условиях Арктического климата.

Локализация ХОКА в различных сосудистых бассейнах коронарного русла имеет важное значение. Полученные в настоящем исследовании данные о локализации хронических окклюзий согласуются с общемировой статистикой, демонстрируя преобладание поражений в ПКА [17]. При этом наибольшую клиническую значимость имеет локализация хронических окклюзий в ПНА. Учитывая, что ПНА обеспечивает кровоснабжение большей части миокарда левого желудочка, ее окклюзия потенциально приводит к более серьезным последствиям, таким как прогрессирование сердечной недостаточности, формирование аневризмы левого желудочка и ле-

тальному исходу [18, 19]. Вероятно, меньший процент пациентов с ХОКА ПНА, чем ПКА обусловлен тем, что значительная часть этих больных погибает в остром периоде ИМ до проведения КАГ [20]. Этот факт может искажать реальную картину при анализе доминирующей локализации инфаркт-связанной коронарной артерии.

Согласно полученным нами данным, у пациентов, проживающих на КС, статистически значимо чаще окклюзионное поражение локализовалось в проксимальных и средних сегментах крупных эпикардиальных артерий. Следует отметить, что такая локализация поражений является наиболее неблагоприятной. По данным крупного регистра PROGRESS-СТО, у пациентов с ХОКА проксимальных сегментов сердечная недостаточность встречалась значительно чаще по сравнению с пациентами, у которых окклюзии локализовались в средних и дистальных сегментах артерии [21]. Закономерно, что чем проксимальнее расположена окклюзия, тем больше миокарда подвергается ишемии за счет большего вовлечения боковых ветвей, отходящих от основной эпикардиальной коронарной артерии. Именно поэтому практически не встречаются пациенты с хроническими окклюзиями ствола левой коронарной артерии, которые имеют крайне малые шансы на выживание [22].

Высокая частота хронических окклюзионных поражений на КС может быть обусловлена особенностями строения АСБ. Ранее нами было выявлено, что у пациентов на КС по данным оптической когерентной томографии ФАТК определялась чаще, чем у пациентов умеренной климатической зоны. ФАТК считается основным паттерном разрыва АСБ, приводящим к острым тромботическим катастрофам [9].

Ограничения исследования. Основным ограничением данного исследования является его ретроспективный дизайн.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с ИБС, проживающих на КС, ХОКА определяются чаще в сравнении с больными ЮТО. По результатам мультивариантного анализа проживание в экстремальных природно-климатических условиях являлось независимым предиктором наличия ХОКА при проведении КАГ.

Благодарности. Благодарим научного сотрудника лаборатории РЭМДиЛ Тюменского кардиологического научного центра к.м.н. Каштанова М. Г. за проведенный статистический анализ данных.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Zayratians OV, Andreev EM, et al. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):100-7. (In Russ.) Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М. и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):100-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042.
- Korchin VI, Korchina TYa, Ternikova EM, et al. Influence of Climatic and Geographical Factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on the Health of Its Population (Review). *J Med Biol Res*. 2021;9(1):77-88. (In Russ.) Корчин В.И., Корчина Т.Я., Терникова Е.М. и др. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2021;9(1):77-88. doi:10.37482/2687-1491-Z046.
- Marasanov AV, Stekhin AA, Yakovleva GV. An Approach to Public Health Protection in the Arctic Zone of the Russian Federation (Review). *J Med Biol Res*. 2021;9(2):201-12. (In Russ.) Марасанов А.В., Стехин А.А., Яковлева Г.В. Подход к обеспечению здоровьесбережения населения Арктической зоны Российской Федерации (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2021;9(2):201-12. doi:10.37482/2687-1491-Z058.
- Hasnulin VI, Hasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. *Hum Ecol*. 2012;19(1):3-11. (In Russ.) Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека*. 2012;19(1):3-11. doi:10.17816/humeco17512.
- Utegenov RB, Sapozhnikov SS, Kashtanov MG, et al. Features of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease Residing in the Far North. *Sib J Clin Exp Med*. 2024;39(4):66-74. (In Russ.) Утегенов Р.Б., Сапожников С.С., Каштанов М.Г. и др. Особенности коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на Крайнем Севере. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):66-74. doi:10.29001/1850-9466-2023-606.
- Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019;140(5):420-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039797.
- Allahwala UK, Brilakis ES, Byrne J, et al. Applicability and Interpretation of Coronary Physiology in the Setting of a Chronic Total Occlusion. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(7):e007813. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007813.
- Utegenov RB, Sapozhnikov SS, Bessonov IS. Atherosclerotic plaque structure according to optical coherence tomography in patients with coronary artery disease living in extreme weather conditions. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5865. (In Russ.) Утегенов Р.Б., Сапожников С.С., Бессонов И.С. Особенности строения атеросклеротических бляшек по данным оптической когерентной томографии у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в экстремальных климатических условиях. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5865. doi:10.15829/1560-4071-2024-5865.
- Korneeva EV, Trekina NE, Mamina AA. The influence of food behavior and physical activity on the development of metabolic syndrome in young economically active population living in the far north areas. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):41-6. (In Russ.) Корнеева Е.В., Трекина Н.Е., Мамина А.А. Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):41-6. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-41-46.
- Kozhokar KG, Urvantceva IA, Nikolaev KYu. Analysis of psychosocial characteristics of patients with acute coronary syndrome living in the conditions of the North. *Sib Med Rev*. 2017;(6):110-5. (In Russ.) Кожокар К.Г., Урванцева И.А., Николаев К.Ю. Анализ психосоциальных характеристик пациентов с острым коронарным синдромом, проживающих в условиях Севера. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6):110-5. doi:10.20333/2500136-2017-6-110-115.
- Kotelkina OS, Nikolaev KYu, Lifshitz GI. Associations of psychosocial factors with adherence for medicament treatment in post-myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2022;18(4):395-404. (In Russ.) Котелкина О.С., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И. Ассоциации некоторых психосоциальных факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приверженностью к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Атеросклероз*. 2022;18(4):395-404. doi:10.52727/2078-256X-2022-18-4-395-404.
- Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1088-91. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.065.
- Azzalini L, Jolicœur EM, Pighi M, et al. Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol*. 2016;118(8):1128-35. doi:10.1016/j.amjcard.2016.07.023.
- Vemuri KS, Sihag BK, Sharma Y, et al. Real world perspective of coronary chronic total occlusion in third world countries: A tertiary care centre study from northern India. *Indian Heart J*. 2021;73(2):156-60. doi:10.1016/j.ihj.2021.03.001.
- Vlasov TD, Yashin SM. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Reg Blood Circ Microcirc*. 2022;21(1):78-86. (In Russ.) Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022;21(1):78-86. doi:10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.
- Rempakos A, Alexandrou M, Mutlu D, et al. Predictors of successful primary antegrade wiring in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2024;36(6). doi:10.25270/jic/23.00305.
- Bessonov IS, Kuznetsov VA, Sapozhnikov SS, et al. The risk score for in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(9):11-9. (In Russ.) Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Сапожников С.С. и др. Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология*. 2021;61(9):11-9. doi:10.18087/cardio.2021.9.n1720.
- Ferrante G, Barbieri L, Sponzilli C, et al. Predictors of Mortality and Long-Term Outcome in Patients with Anterior STEMI: Results from a Single Center Study. *J Clin Med*. 2021;10(23):5634. doi:10.3390/jcm10235634.
- Badoian AG, Krestyaninov OV, Khelimskiy DA, et al. Predictors to quality of life improvements in patients with chronic coronary total occlusion depending on the selected treatment strategy. *Complex Issues Cardiovasc Dis*. 2021;10(2):72-83. (In Russ.) Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Хелимский Д.А. и др. Предикторы улучшения качества жизни пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий в зависимости от тактики ведения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2):72-83. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2-72-83.
- Garcia S, Alraies MC, Karatasakis A, et al. Coronary artery spatial distribution of chronic total occlusions: Insights from a large US registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(1):23-30. doi:10.1002/ccd.26844.
- Kanabar K, Mehrotra S, P R. Ostial left main coronary artery chronic total occlusion presenting as chronic stable angina. *Indian Heart J*. 2018;70(5):745-9. doi:10.1016/j.ihj.2018.04.012.

Прогностическая значимость показателей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной и сопутствующих заболеваний для отдаленных исходов тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Акрамова Э. Г., Савельев А. А., Капустина Е. П.

Цель. Оценить прогностическую значимость показателей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей для отдаленных исходов с учетом сопутствующей патологии и предложить программу индивидуальной оценки вероятности постгоспитальных одногодичных исходов.

Материал и методы. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей, дополненное двумерной эластографией сдвиговой волной, проведено 153 пациентам с тромбозом подвздошной и бедренной вен на ультразвуковом сканере Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) в первый, третий и шестой дни госпитализации. Постгоспитальные исходы регистрировали на протяжении 6–12 мес. после выписки. Логистическим регрессионным анализом выделили наиболее значимые для возникновения неблагоприятных исходов (реканализация, ретромбоз и смерть) переменные, используя которые разработали программу оценки вероятности постгоспитальных одногодичных исходов тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей.

Результаты. Методом многократной перекрестной проверки установлено, что статистически значимыми для прогноза постгоспитальных исходов тромбоза подвздошной вены оказались 13 переменных: средние, максимальные и минимальные модули Юнга тромбов подвздошной и бедренной вен в первый день госпитализации, период от начала симптомов до госпитализации, длина флотирующей верхушки тромба, наличие сопутствующих заболеваний (инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), онкологическая патология, перенесенные венозные тромбозэмболические осложнения, травма или оперативное вмешательство незадолго до развития ТГВ). При тромбозе бедренной вены значимыми оказались 14 переменных: в первый день госпитализации средние модули Юнга тромбов бедренной, подколенной и заднебольшеберцовых вен, максимальные модули Юнга тромба бедренной и подколенной вен; наличие и массивность тромбозэмболии легочной артерии; оперативное лечение ТГВ; период от появления симптомов до госпитализации и наличие сопутствующих заболеваний (инсульт, ИБС, онкопатология, перенесенные венозные тромбозэмболические осложнения, травма или оперативное вмешательство незадолго до появления ТГВ).

Заключение. Вероятность смерти в течение года после выписки из стационара у пациентов с проксимальным ТГВ нижних конечностей повышается на фоне инсульта, ИБС и онкопатологии; вероятность ретромбоза — на фоне травмы, оперативного вмешательства и венозных тромбозэмболий в анамнезе. Ультразвуковым маркером ретромбоза определили повышенное значение среднего модуля Юнга проксимальной части венозного тромба; реканализа-

ции — максимального модуля Юнга тромба бедренной вены в первый день госпитализации.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, эластография сдвиговой волной, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

Акрамова Э. Г.* — д.м.н., доцент, врач отделений ультразвуковой и функциональной диагностики, Медико-санитарная часть; профессор кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0000-0002-1900-7726, Савельев А. А. — д.б.н., профессор, в.н.с. учебно-научной лаборатории "Центр агро- и экомикротехнологий" Института экологии и природопользования, ORCID: 0000-0002-6270-7744, Капустина Е. П. — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Медико-санитарная часть; ассистент кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0009-0001-1053-7309.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
akendge@rambler.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.

Рукопись получена 30.08.2024

Рецензия получена 09.10.2024

Принята к публикации 08.12.2024



Для цитирования: Акрамова Э. Г., Савельев А. А., Капустина Е. П. Прогностическая значимость показателей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной и сопутствующих заболеваний для отдаленных исходов тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(6):6111. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6111. EDN: FVKPUF

Prognostic value of shear wave elastography parameters and comorbidities for remote outcomes of lower limb deep vein thrombosis

Akramova E. G., Savelyev A. A., Kapustina E. P.

Aim. To assess the prognostic value of shear wave elastography parameters in lower limb deep vein thrombosis for remote outcomes, taking into account comorbidities, and to propose a program for individual assessment of the probability of post-hospital one-year outcomes.

Material and methods. Duplex scanning of lower limb veins supplemented by two-dimensional shear wave elastography was performed in 153 patients with iliac and femoral vein thrombosis using an Aixplorer ultrasound system (Supersonic Imagine, France) on the first, third, and sixth days of hospitalization. Post-hospital outcomes were recorded for 6–12 months after discharge. Logistic regression analysis was used to identify the most significant variables for adverse outcomes (recanalization, rethrombosis, and death). Using these variables, we developed a program for assessing the probability of post-hospital one-year outcomes of lower limb deep vein thrombosis (DVT).

Results. Multifold cross-validation showed that 13 following variables were significant for predicting post-hospital outcomes of iliac vein thrombosis: average, maximum, and minimum Young's moduli of iliac and femoral vein thrombi on the first day of hospitalization; period from the symptoms' onset to hospitalization; length of thrombus floating apex; concomitant diseases (stroke, coronary artery disease (CAD), cancer, previous venous thromboembolic events, recent injuries or surgery before DVT). In femoral vein thrombosis, 14 following variables were significant: on the first day of hospitalization, the average Young's moduli of thrombi in the femoral, popliteal, and posterior tibial veins; the maximum Young's moduli of thrombus in the femoral and popliteal veins; the presence and severity of pulmonary embolism; surgical treatment of DVT; period from the symptoms' onset to hospitalization; concomitant diseases (stroke, coronary artery

disease, cancer, prior venous thromboembolic events, recent injuries or surgery before DVT).

Conclusion. The death probability within a year after discharge from the hospital in patients with proximal lower limb DVT increases with stroke, coronary artery disease, and cancer, while the probability of rethrombosis — with injuries, surgery, and prior venous thromboembolism. The ultrasound marker of rethrombosis was determined by the increased average Young's modulus of the proximal venous thrombus part, while recanalization — by the maximum Young's modulus of the femoral vein thrombus on the first day of hospitalization.

Keywords: deep vein thrombosis, lower limb duplex ultrasound, shear wave elastography, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

Akramova E. G.* ORCID: 0000-0002-1900-7726, Saveliev A. A. ORCID: 0000-0002-6270-7744, Kapustina E. P. ORCID: 0009-0001-1053-7309.

*Corresponding author:
akendge@rambler.ru

Received: 30.08.2024 **Revision Received:** 09.10.2024 **Accepted:** 08.12.2024

For citation: Akramova E. G., Saveliev A. A., Kapustina E. P. Prognostic value of shear wave elastography parameters and comorbidities for remote outcomes of lower limb deep vein thrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6111. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6111. EDN: FVKPUF

Ключевые моменты

- Прогнозная модель постгоспитального исхода тромбоза глубоких вен нижних конечностей должна учитывать значения жесткости проксимальной части венозного тромба согласно эластографии сдвиговой волной.
- Вероятность постгоспитального летального исхода тромбоза глубоких вен повышается при наличии у пациента с ишемической болезнью сердца, онкопатологии и перенесенного инсульта, ретромбоза бедренной вены — на фоне травм, оперативного вмешательства и венозных тромбоэмболий в анамнезе.

Key messages

- The prognostic model of post-hospital outcome of lower limb deep vein thrombosis should take into account the stiffness of thrombus proximal part according to shear wave elastography.
- The probability of post-hospital death from deep vein thrombosis increases with coronary artery disease, cancer and stroke, femoral vein rethrombosis — against the background of injuries, surgery and prior venous thromboembolism.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей возникает на фоне широкого спектра терапевтических и хирургических заболеваний [1]. Среди основных показаний к госпитализации выступает не только факт постановки диагноза ТГВ, но и наличие сопутствующей патологии: чаще всего травмы, онкопатологии и инсульта [2]. В зависимости от условий формирования морфологическая структура тромбов различается, что влияет на течение тромбоза как в острый период, так и последующий [3].

На всех этапах ведения пациентов с ТГВ основным инструментальным методом оценки течения заболевания является дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Использование серой шкалы и доплеровских режимов в острой фазе позволяет оценить эмбологенность и протяженность тромба, тогда как в отдаленном периоде — степень реканализации тромба и формирование рецидивов. В эксперименте, реже в клинике, ультразвуковые исследования венозных тромбов дополняют компрессионной эластографией, позволяющей по цветовой шкале качественно и полуколичественно оценить жесткость тромба, по которой косвенно судят о его возрасте [4-6]. В немногочисленных работах последних лет представлены результаты

количественной оценки жесткости венозного тромба ультразвуковой эластографией сдвиговой волной [7, 8]. Однако публикации о прогностической ценности новой технологии отсутствуют, хотя программа исследования эластографии сдвиговой волной присутствует на многих современных ультразвуковых аппаратах.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость показателей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей для отдаленных исходов с учетом сопутствующей патологии и предложить программу индивидуальной оценки вероятности постгоспитальных одногодичных исходов.

Материал и методы

В исследование включены данные 153 пациентов с ТГВ нижних конечностей, госпитализированных в медико-санитарную часть Казанского Приволжского Федерального Университета с января 2022г по июнь 2024г: 76 женщин и 77 мужчин с медианой возраста 62 года [первый квартиль — 44; третий квартиль — 71]. На появление симптомов в течение 2 нед. до обращения за медицинской помощью указали 95 обследованных, от 2 нед. до 2 мес. — 58 человек.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей с двумерной эластографией сдвиговой волной проводили на ультразвуковом аппарате Aixplorer

Таблица 1

**Количество пациентов с сопутствующей патологией в группах
с тромбозами подвздошной и бедренной вен, абс. число**

Исходы	Сопутствующие заболевания					
	Отсутствуют (n=65)	Инсульт (n=11)	Онкология (n=21)	ВТЭО (n=13)	Операция, травма (n=16)	ИБС (n=27)
Тромбоз подвздошной вены						
Реканализация (n=44)	22	1	6	6	3	6
Ретромбоз (n=10)	5	2	1	1	1	–
Смерть (n=6)	–	3	1	–	–	2
Тромбоз бедренной вены						
Реканализация (n=70)	32	4	9	3	5	17
Ретромбоз (n=16)	5	–	2	3	6	–
Смерть (n=7)	1	1	2	–	1	2

Сокращения: ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Операция, травма — возникновение тромбоза на фоне оперативного вмешательства или травмы.

(Supersonic Imagine, Франция) всем пациентам в 1, 3 и 6 день госпитализации. Подвздошные вены исследовали конвексным датчиком (1–6 МГц), бедренные, подколенные и заднебольшеберцовые вены — линейным датчиком (2–10 МГц). Верхнюю границу тромба визуализировали на уровне подвздошной вены у 60, бедренной вены — у 93 лиц. Для проведения эластографии сдвиговой волной после визуализации венозного тромба датчик фиксировали и устанавливали контрольный объем на проксимальную часть тромба (при подвздошном тромбозе — на уровне подвздошной вены, при бедренном тромбозе — на уровне бедренной вены) и на среднюю часть тромба — в подколенной и заднебольшеберцовых венах. Размер контрольного объема подбирали на 1–2 мм меньше тромба. Программа эластографии сдвиговой волной после трехкратного измерения рассчитывала средний (mean), минимальный (min) и максимальный (max) модули Юнга в единицах килопаскаль (кПа).

Эхокардиографию осуществляли на ультразвуковом сканере GE Vivid E80 секторным датчиком (1,5–4,6 МГц) в первые сутки госпитализации всем пациентам с акцентом на диагностике острого легочного сердца: визуализации острой дилатации и дисфункции правого желудочка.

Мультиспиральную компьютерную томографию грудной полости с внутривенным контрастированием проводили в первые часы госпитализации 48 пациентам с клиническими признаками тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) и/или эхокардиографическими критериями острого легочного сердца. По уровню локализации тромбозмболов в легочной артерии классифицировали массивную, субмассивную и немассивную ТЭЛА.

Отдаленные исходы (полная и частичная реканализация, ретромбоз, смерть) оценивали по результатам клинического и ультразвукового обследования на протяжении 6–12 мес. после госпитализации.

Прогностически значимые параметры отбирали из 49 переменных (9 клиничко-анамнестических и 40 инструментальных). Клиничко-анамнестическими показателями явились пол, возраст, период от первых симптомов ТГВ до обращения за медицинской помощью, проведение оперативного вмешательства по поводу ТГВ, наиболее распространенные сопутствующие заболевания (инсульт, онкопатология, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенные венозные тромбозмболические осложнения, развитие ТГВ на фоне травмы или оперативного вмешательства) — таблица 1. Инструментальными показателями были длина флотирующей части тромба, наличие ТЭЛА и/или острого легочного сердца; уровень локализации тромбозмболов в системе легочной артерии; средние, минимальные и максимальные значения модуля Юнга при эластографии сдвиговой волной на уровне подвздошной, бедренной, подколенной и заднебольшеберцовой вен в 1, 3 и 6 сутки госпитализации.

Для начального выбора существенных независимых переменных (в первую очередь показателей модуля Юнга) использовали метод машинного обучения Random Forest, реализованный в пакете randomForest статистической системы R 3.4.4¹. Данный метод относится к классическим методам машинного обучения. Основным элементом в нем является дерево решений: древовидная структура, в которой в каждом узле, начиная с корня, проверяется условие, связанное с одной из переменных (сравниваемой с некоторым порогом); из узла выходят две ветки к нижестоящим узлам — значение переменной выше и ниже порога. Проверяемые в узлах переменные и пороги являются параметрами метода и определяются в процессе обучения. Из деревьев собирается ансамбль ("лес"), при этом как число используемых переменных, так и подмножество выборки опреде-

¹ Breiman L. Random Forests. Machine Learning. 2001;45(1):5–32.

ляются случайным образом. Достоинством метода является его устойчивость, особенно при наличии выбросов в данных и нелинейных комплексных зависимостей, и когда число переменных значительно превышает число строк в таблице данных. В отличие от нейронных сетей, требующих больших выборок, метод показывает хорошие результаты на выборках ограниченного объема.

Каждый повтор (трехкратное измерение модуля Юнга) рассматривался как отдельная строка данных. Кроме этого, чтобы избежать переобучения, проводилась аугментация (расширение) набора данных в предположении независимости измерений. Конечной целью было построение двух логистических регрессий для прогноза вероятности разных вариантов постгоспитального исхода тромбоза подвздошной и бедренной вен по результатам обследования пациента в первый день госпитализации. Первая регрессия традиционная логистическая (ориентированная на воспроизведение данных), вторая — консервативная, ориентированная на прогноз (использовалась гребневая регрессия). Все расчеты проводили в среде статистической системы R v.3.4.4. (R Core Team (2018))².

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) Федеральный Университет" 23.05.2024 (протокол № 48). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие.

Результаты

В первый год после выписки из стационара у 26 пациентов с ТГВ нижних конечностей наблюдали рецидив заболевания (17,0%) и у 13 (8,5%) летальный исход. Сопутствующие заболевания присутствовали среди пациентов с постгоспитальным исходом "смерть" у 12 человек (92,3%), "ретромбоз" — у 16 (61,5%), "реканализация" — у 60 (52,6%) при $p=0,015$ в сравнении с исходом "смерть" (табл. 1).

По результатам рентгеновской компьютерной томографии грудной полости, проведенной в период стационарного лечения, ТЭЛА диагностировали при постгоспитальном исходе "смерть" у 7 пациентов (53,8%), "ретромбоз" — у 6 (23,1%), "реканализация" — у 48 (42,1%).

Медиана периода от появления симптомов до обращения за медицинской помощью среди умерших пациентов с тромбозом подвздошной вены составила 5 дней [5; 5] и бедренной вены 6 дней [5; 6]; при исходе "ретромбоз" — 12,5 дней [7; 18] и 6 дней [4; 9] при $p=0,007$; при исходе "реканализация" — 8 дней [5; 22] и 7 дней [5; 30], соответственно.

Все пациенты с постгоспитальным рецидивом заболевания получали консервативное лечение. В груп-

пе лиц с исходом "реканализация" оперативное вмешательство по поводу ТГВ провели 9 (20,5%) пациентам с тромбозом подвздошной вены и 28 (40,0%) с тромбозом бедренной вены — $p=0,049$; при исходе "смерть" — 3 (50,0%) и 1 (14,3%), соответственно.

По результатам эластографии сдвиговой волной диапазон значений модулей Юнга тромба на всем протяжении вены нижней конечности в первый день госпитализации при исходах "реканализация" и "смерть" практически совпадал, тогда как в группе с "ретромбозом" был значимо выше — рисунки 1 и 2. В связи с этим моделирование провели в два этапа: на первом — разделили исходы "ретромбоз" и "реканализация + смерть"; на втором — разъединили "реканализация" и "смерть".

На первом этапе, согласно коэффициентам логистической регрессии, значимыми для построения модели оказались следующие переменные:

- при тромбозе подвздошной вены значения средних и минимальных модулей Юнга тромбов подвздошной и бедренной вен в первый день госпитализации, период от появления симптомов до госпитализации, длина флотирующей верхушки тромба и наличие сопутствующих заболеваний (рис. 3);

- при тромбозе бедренной вены значения средних модулей Юнга тромбов бедренной и заднеболюберцовых вен в первый и третий день госпитализации, наличие и массивность ТЭЛА, проведение оперативного вмешательства, период от первых симптомов ТГВ до госпитализации и наличие сопутствующих заболеваний (рис. 4).

Из перечисленных переменных наиболее значимыми для формирования в постгоспитальном периоде ретромбоза определились при тромбозе подвздошной вены увеличение среднего модуля Юнга тромба подвздошной вены в первый день госпитализации; при тромбозе бедренной вены — повышение аналогичного показателя бедренной вены на фоне травмы, оперативного вмешательства и перенесенных венозных тромбоэмболических осложнений.

На втором этапе построения прогнозной модели, устанавливающей вероятность возникновения вариантов постгоспитального исхода тромбоза подвздошной вены, отобраны значения средних и максимальных модулей Юнга тромбов подвздошной и бедренной вен в 1, 3 и 6 день госпитализации; тромбоза бедренной вены — аналогичные показатели бедренной и подколенной вен.

Высокими вкладами в результат логистической регрессии при прогнозировании постгоспитальной реканализации, как при тромбозе подвздошной, так и бедренной вены, обладал такой ультразвуковой показатель, как максимальный модуль Юнга тромба бедренной вены в первый день госпитализации (рис. 5, 6). При тромбозе подвздошной вены наивысшие коэффициенты логистической регрессии прогноза

² R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.

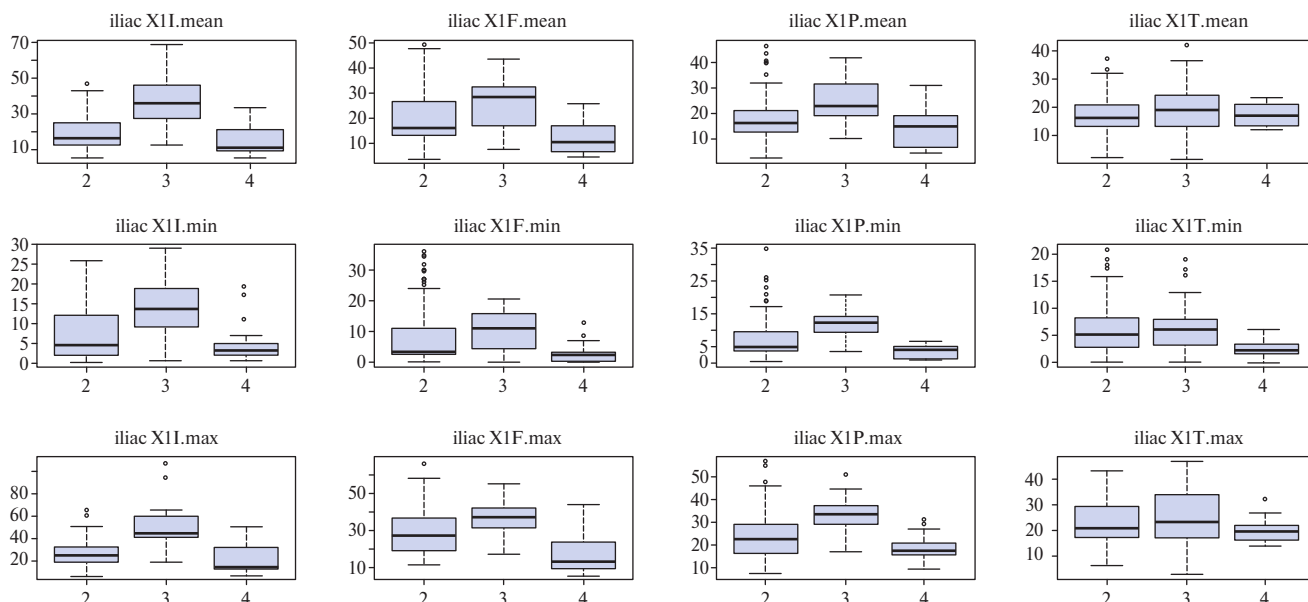


Рис. 1. Значения модуля Юнга тромба на уровне подвздошных (1I.mean), бедренных (1F.mean), подколенных (1P.mean) и заднебольшеберцовых (1T.mean) вен при тромбозе подвздошной вены в первые сутки госпитализации в зависимости от отдаленного постгоспитального исхода (2 — реканализация, 3 — ретромбоз, 4 — смерть).

Примечание: — — медиана, ■ — первый и третий квартили, — — минимальные и максимальные значения, кПа.

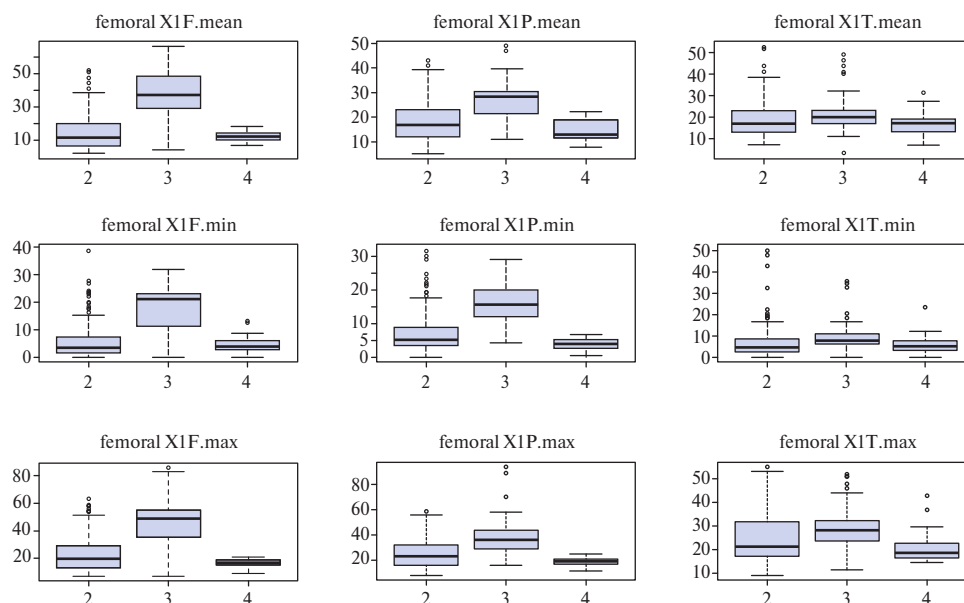


Рис. 2. Значения модуля Юнга тромба на уровне бедренных (1F.mean), подколенных (1P.mean) и заднебольшеберцовых (1T.mean) вен при тромбозе бедренной вены в первые сутки госпитализации в зависимости от отдаленного постгоспитального исхода (2 — реканализация, 3 — ретромбоз, 4 — смерть).

Примечание: — — медиана, ■ — первый и третий квартили, — — минимальные и максимальные значения, кПа.

постгоспитальной смерти в течение года имели инсульт и в меньшей степени — ИБС и онкопатология.

Для построения логистической регрессии использовали ранее отобранные значимые переменные. Диапазон значений модулей Юнга тромба в первый день госпитализации имел распределение, близкое к нормальному (рис. 1, 2). В дальнейшем оценивали

параметры распределения (среднее и дисперсия) перечисленных выше переменных (кроме модуля Юнга) вариантов исхода конкретного пациента. Это позволило еще одним способом оценить индивидуальные шансы каждого исхода по значениям модуля Юнга.

По результатам данного исследования разработано программное обеспечение "Программа для оцен-

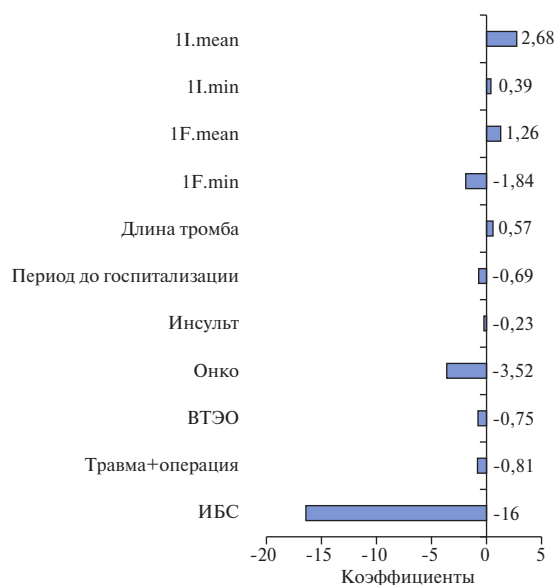


Рис. 3. Значения коэффициентов наиболее значимых для точности прогнозной модели разделения исходов "ретромбоз" от "смерть+реканализация" у пациентов с тромбозом подвздошной вены.

Примечание: 1I.mean и 1I.min — средний и минимальный модули Юнга тромба в подвздошной вене в первый день госпитализации, 1F.mean и 1F.min — средний и минимальный модули Юнга тромба в бедренной вене в первый день госпитализации, длина тромба — протяженность флотирующей верхушки тромба, период — период от появления симптомов до госпитализации, онко — онкологические заболевания, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения в анамнезе, травма+операция — возникновение тромбоза на фоне травмы или оперативного вмешательства, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

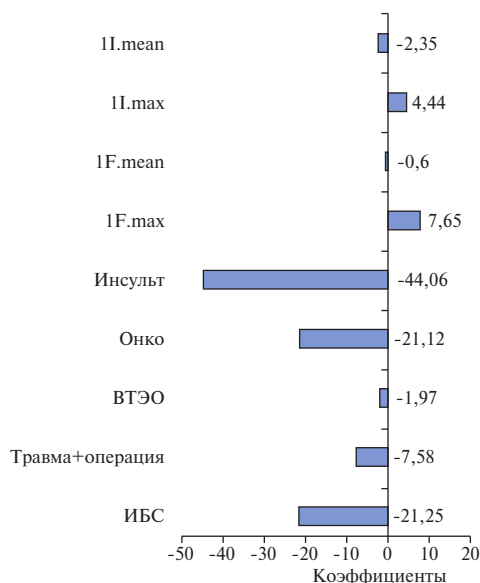


Рис. 5. Значения коэффициентов наиболее значимых для точности прогнозной модели разделения исходов "смерть" от "реканализация" у пациентов с тромбозом подвздошной вены.

Примечание: 1I.mean и 1I.max — средний и максимальный модуль Юнга тромба в подвздошной вене в первый день госпитализации, 1F.mean и 1F.max — средний и максимальный модуль Юнга тромба в бедренной вене в первый день госпитализации, онко — онкологические заболевания, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, травма+операция — развитие тромбоза на фоне травмы или оперативного вмешательства, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

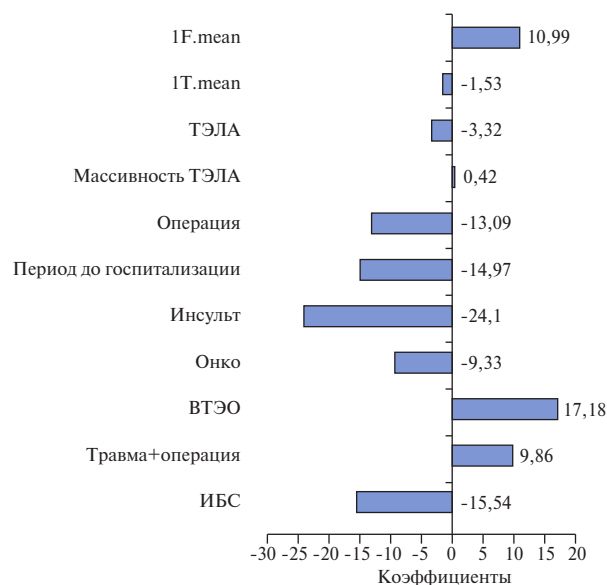


Рис. 4. Значения коэффициентов наиболее значимых для точности прогнозной модели разделения исходов "ретромбоз" от "смерть+реканализация" у пациентов с тромбозом бедренной вены.

Примечание: 1F.mean и 1T.mean — средний модуль Юнга тромба в бедренной и заднебольшеберцовых венах в первый день госпитализации, ТЭЛА — тромбозомболия легочной артерии, операция — проведение оперативного вмешательства по поводу тромбоза глубоких вен, период — время от возникновения симптомов до госпитализации, онко — онкологические заболевания, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения в анамнезе, травма+операция — возникновение тромбоза на фоне травмы или оперативного вмешательства, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

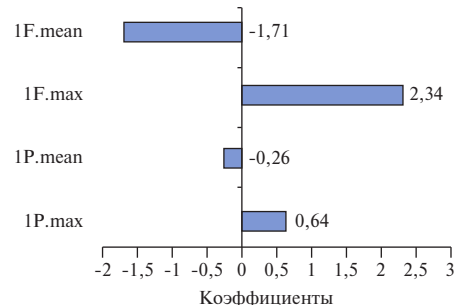


Рис. 6. Значения коэффициентов наиболее значимых для точности прогнозной модели разделения исходов "смерть" от "реканализация" у пациентов с тромбозом бедренной вены.

Примечание: 1F.mean и 1F.max — средний и максимальный модуль Юнга тромба в бедренной вене в первый день госпитализации, 1P.mean и 1P.max — средний и максимальный модуль Юнга тромба в подколенной вене в первый день госпитализации.

ки исходов тромбоза глубоких вен нижних конечностей по результатам эластографии сдвиговой волной" (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU № 2024667023, 18.07.2024)³.

³ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024667023. Программа для оценки исходов тромбоза глубоких вен нижних конечностей по результатам эластографии сдвиговой волной: № 2024666049: заявл. 10.07.2024: опубл. 18.07.2024 / Е. П. Капустина, А. А. Савельев, Э. Г. Акрамова.

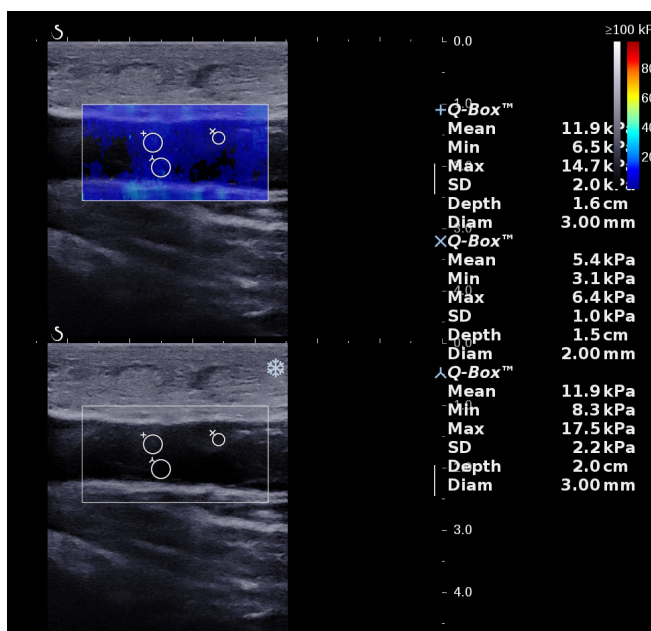


Рис. 7. Изображение эластографии сдвиговой волной тромба бедренной вены на 5 день появления симптомов ТГВ. Сопутствующие заболевания: ишемический инсульт и ИБС. Постгоспитальный исход: смерть через 8 мес.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Обсуждение

Согласно официальной статистике Минздрава России 2010-2023гг, общая и первичная заболеваемость по строке "флебит, тромбофлебит" среди всего населения статистически значимо снизились: с 167,9 до 131,3 случаев на 100 тыс. ($R^2=0,97$) и с 61,3 до 46,8 ($R^2=0,86$), соответственно. В то же время число лиц, состоящих на диспансерном наблюдении, осталось неизменным: $59 \div 59,2$ человека на 100 тыс. населения, что актуализирует вопросы диагностики и ведения этих пациентов на постгоспитальном этапе. Среди пациентов с проксимальным ТГВ, несмотря на использование пероральных антикоагулянтов, посттромбофлебитический синдром наблюдали в 19,8% случаев [9].

В нашем исследовании сопутствующие заболевания имели 88 (57,5%) пациентов с ТГВ нижних конечностей. Общеизвестно, что наличие у одного пациента двух и более хронических заболеваний ухудшает прогноз и требует соответствующей коррекции лечения с учетом коморбидности, не ограничиваясь жестким следованием рекомендаций, сосредоточенных на одной патологии [10]. Так, смертность среди лиц с ТГВ + активный рак составила 42,9%, тогда как у пациентов без онкологии — 4,7% [11].

В нашем исследовании регрессионный анализ позволил установить вклад отдельных сопутствующих патологий в постгоспитальное течение ТГВ. Так, вероятность постгоспитального летального исхода ТГВ повышалась при инсульте, ИБС, онкологии и в большей степени при тромбозе подвздошной вены нежели

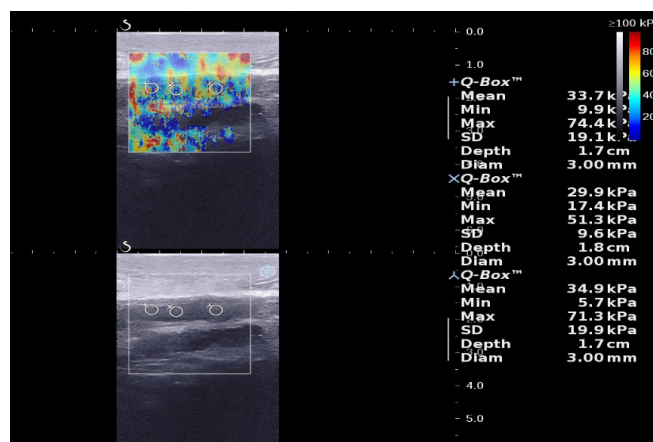


Рис. 8. Изображение эластографии сдвиговой волной тромба бедренной вены на 17 день появления симптомов ТГВ. Осложнение: субмассивная ТЭЛА. Постгоспитальный исход: ретромбоз через 6 мес.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

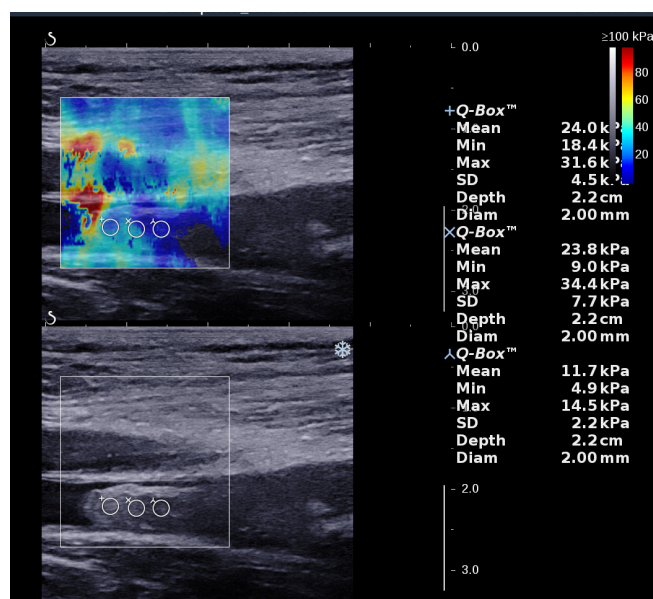


Рис. 9. Изображение эластографии сдвиговой волной тромба бедренной вены на 15 день появления симптомов ТГВ. Проведена тромбэктомия. Постгоспитальный исход: реканализация.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

бедренной; вероятность ретромбоза бедренной вены возрастала на фоне травмы, оперативного вмешательства и венозных тромбоэмболий в анамнезе (рис. 7-9). Важно, что среди пациентов с исходом "ретромбоз" отсутствовали лица с ИБС и оперативным лечением ТГВ, что послужило основой дифференциации исхода "ретромбоз" от двух других исходов.

Ранняя антикоагулянтная терапия (в течение первых 24 ч после появления первых симптомов) способствует снижению частоты рецидивов ТГВ на 17-19% [12]. Наиболее сложным является достижение реканализации вен, закупоренных тромбом с высоким значением модуля Юнга, характерное для "ста-

рых" тромбов [13, 14]. Своевременная верификация ТГВ способствует снижению риска прогрессирования заболевания, развития тромбоэмболических осложнений и улучшению качества жизни пациентов в отдаленном периоде [2, 15].

Предложенная нами модель демонстрирует, что исход ТГВ зависит не только от срока госпитализации и сопутствующих патологий, но и значения жесткости проксимального уровня венозного тромба при поступлении в стационар: при тромбозе подвздошной вены — на уровне подвздошной и бедренной вен, при тромбозе бедренной вены — на уровне бедренной и подколенной вен. Однако используемые шкалы риска развития/рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (у амбулаторных, госпитализированных хирургических и нехирургических пациентов; лиц, получающих противоопухолевое лечение; при отмене антикоагулянтной терапии) в настоящее время не учитывают ультразвуковые характеристики тромба [3].

Ограничения исследования. Неудовлетворительное качество визуализации при исследовании подвздошной вены ультразвуковой эластографией сдвиговой волны.

Заключение

Вероятность смерти в течение года после выписки из стационара у пациентов с проксимальным ТГВ нижних конечностей повышается на фоне инсульта, ИБС и онкопатологии; вероятность ретромбоза — на фоне травмы, оперативного вмешательства и венозных тромбоэмболий в анамнезе. Ультразвуковым маркером ретромбоза определили повышенное значение среднего модуля Юнга проксимальной части венозного тромба; реканализации — максимального модуля Юнга тромба бедренной вены в первый день госпитализации.

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

Литература/References

1. Sokolova AA, Kudriavtseva AA, Kostikova NV, et al. Risk of Venous Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):236-41. (In Russ.) Соколова А.А., Кудрявцева А.А., Костинова Н.В. и др. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):236-41. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-02.
2. Markin SM, Grishin SV, Artemova AS. What should a general practitioner know about the management of patients with venous thromboembolism? *Klinitsist = The Clinician*. 2023;17(2):47-54. (In Russ.) Маркин С.М., Гришин С.В., Артемова А.С. Что нужно знать врачу общей практики о ведении пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями? *Клиницист*. 2023;17(2):47-54. doi:10.17650/1818-8338-2023-17-2-K688.
3. Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Flebologiya*. 2023;17(3):152-296. (In Russ.) Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296. doi:10.17116/flebo202317031152.
4. Zubarev AR, Krivosheeva NV, Demidova AK. New methods of research in ultrasound diagnostics in elderly patients with acute venous thrombosis in the inferior vena cava system: from theory to practice. *General Medicine*. 2016;2:64-70. (In Russ.) Зубарев А.Р., Кривошеева Н.В., Демидова А.К. Новые методы исследования в ультразвуковой диагностике у пациентов старшей возрастной группы с острыми венозными тромбозами в системе нижней полой вены: от теории к практике. *Лечебное дело*. 2016;2:64-70.
5. Rychkova IV, Demidova AK, Kuznetsova AM, et al. Ultrasound elastography in the algorithm of diagnostics of deep venous thrombosis of the lower extremities. *The Russian electronic Journal of Radiation Diagnostics*. 2018;8(2):178-87. (In Russ.) Рычкова И.В., Демидова А.К., Кузнецова А.М. и др. Ультразвуковая эластография в алгоритме диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018;8(2):178-87. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-2-178-187.
6. Santini P, Esposto G, Ainora ME, et al. Ultrasound Elastography to Assess Age of Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(12):2075. doi:10.3390/diagnostics13122075.
7. Durmaz F, Gultekin MA. Efficacy of Shear Wave Elastography in the Differentiation of Acute and Subacute Deep Venous Thrombosis. *Ultrasound Q*. 2021;37(2):168-72. doi:10.1097/RUQ.0000000000000563.
8. Boyarintsev VV, Barinov EV, Fedorova AA, et al. Shear Wave Elastography in Assessing the Time to Venous Thrombolysis and Sensitivity to Thrombolytic Treatment. *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(2):100-4. (In Russ.) Бояринцев В.В., Баринев Е.В., Федорова А.А. и др. Сдвигово-волновая эластография в оценке времени возникновения венозного тромба и определении его чувствительности к тромболитическому лечению. *Флебология*. 2024;18(2):100-4. doi:10.17116/flebo202418021100.
9. Spiezia L, Campello E, Simion C, et al. Risk Factors for Post-Thrombotic Syndrome in Patients With a First Proximal Deep Venous Thrombosis Treated With Direct Oral Anticoagulants. *Angiology*. 2022;73(7):649-54. doi:10.1177/00033197211070889.
10. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48. doi:10.1038/s41572-022-00376-4.
11. Monreal M, Agnelli G, Chuang LH, et al. Deep Vein Thrombosis in Europe-Health-Related Quality of Life and Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619883946. doi:10.1177/1076029619883946.
12. Hillis C, Crowther MA. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1193-202. doi:10.1160/TH14-12-1036.
13. Ince S, Özgökçe M, Özkaçmaz S, et al. Comparison of medical treatment efficiency with shear wave elastography values of thrombus in patients with lower extremity deep vein thrombosis. *Ultrasound Q*. 2023;39(3):158-64. doi:10.1097/RUQ.0000000000000643.
14. Akramova EG, Kapustina EP. Shear wave elastography for lower extremity deep vein thrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5537. (In Russ.) Акрамова Э.Г., Капустина Е.П. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5537. doi:10.15829/1560-4071-2024-5537.
15. Barco S, Valerio L, Gallo A, et al. Global reporting of pulmonary embolism-related deaths in the World Health Organization mortality database: Vital registration data from 123 countries. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(5): e12520. doi:10.1002/rth2.12520.

Производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка и бендопноз как предикторы летальности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: открытое сравнительное наблюдательное исследование

Ларина В. Н., Лунев В. И.

Цель. Оценить взаимосвязь и прогностический потенциал производного показателя индекса глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ) (ПП_{ИГФ ЛЖ}) и бендопноз у амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование включены 134 амбулаторных пациента (46% муж.) в возрасте 74 (68-79) лет с ХСН II-IV функционального класса. В зависимости от наличия или отсутствия бендопноз были выделены две группы: основная группа (ОГ) — 62 пациента с бендопноз, группа сравнения (ГС) — 72 пациента без бендопноз. Период наблюдения составил 27 (22-36) мес.

Результаты. Медиана ИГФ ЛЖ составила 21,4 (18,1-24,1)%, ПП_{ИГФ ЛЖ} — 297,8 (252,5-362,2) мл. Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания наличия бендопноз составило $\leq 21,4\%$, ПП_{ИГФ ЛЖ} — $\geq 298,8$ мл. Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода составило $\leq 19,6\%$, ПП_{ИГФ ЛЖ} — $\geq 334,7$ мл. Выживаемость в ОГ была ниже (79,0%), чем в ГС (93,1%) (Log-rank, $p=0,005$). На основании величины ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ}, наличия бендопноз и анализа летальности выделены две группы риска летального исхода пациентов с ХСН: ФГ1 и ФГ2. Вероятность летального исхода в ФГ1 более чем в 5 раз выше, по сравнению с ФГ2 (отношение шансов 5,83, $p<0,05$).

Заключение. Бендопноз выявлено у 46,3% пациентов и наиболее вероятно при ИГФ ЛЖ $\leq 21,4\%$ и ПП_{ИГФ ЛЖ} $\geq 298,8$ мл. Наличие бендопноз при значении ИГФ ЛЖ $\leq 19,6\%$ и ПП_{ИГФ ЛЖ} $\geq 334,7$ мл с высокой вероятностью может предсказать летальный исход в группе пожилых пациентов с ХСН. Полученные данные свидетельствуют о роли ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и бендопноз в качестве маркеров тяжести клинического состояния, выраженного ремоделирования миокарда ЛЖ и неблагоприятного прогноза у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, бендопноз, индекс глобальной функции, производный показатель, летальность, амбулаторные пациенты.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия.

Ларина В.Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Лунев В.И. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9002-7749.

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

ГС — группа сравнения, ДИ — доверительный интервал, ИГФ ЛЖ — индекс глобальной функции левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО — конечно-систолический объем левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОГ — основная группа, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФГ — финальная группа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 08.02.2025

Рецензия получена 28.02.2025

Принята к публикации 10.03.2025



Для цитирования: Ларина В. Н., Лунев В. И. Производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка и бендопноз как предикторы летальности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: открытое сравнительное наблюдательное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6216. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6216. EDN: CMEPSY

Left ventricular global function index companion and bendopnea as mortality predictors in patients with heart failure: an open-label comparative observational study

Larina V. N., Lunev V. I.

Aim. To assess the relationship and prognostic potential of left ventricular (LV) global function index (LVGFI) companion (LVGFIc) and bendopnea in outpatients aged 60 years and older with heart failure (HF).

Material and methods. The study included 134 outpatients (men, 46%) aged 74 (68-79) years with HF class II-IV. Depending on bendopnea, two following groups were identified: the main group — 62 patients with bendopnea; the comparison group — 72 patients without bendopnea. The follow-up period was 27 (22-36) months.

Results. The median LVGFI and LVGFIc were 21,4 (18,1-24,1)% and 297,8 (252,5-362,2) ml, respectively. The threshold value of LVGFI and LVGFIc for predicting bendopnea were $\leq 21,4\%$ and $\geq 298,8$ ml, respectively. The threshold value of LVGFI and LVGFIc for predicting death were $\leq 19,6\%$ and $\geq 334,7$ ml, respectively. Survival in the main group was lower (79,0%) than in the control one (93,1%) (Log-rank, $p=0,005$). Based on the LVGFI, LVGFIc, bendopnea and mortality analysis, two following risk groups for fatal outcome in patients with HF were identified: final group (FG) 1 and FG2. The probability of fatal outcome in FG1 is more than 5 times higher than in FG2 (odds ratio 5,83, $p<0,05$).

Conclusion. Bendopnea was detected in 46,3% of patients and is most likely with LVGFI $\leq 21,4\%$ and LVGFIc $\geq 298,8$ ml. The presence of bendopnea with LVGFI $\leq 19,6\%$ and LVGFIc $\geq 334,7$ ml can predict fatal outcome with high probability in the group of elderly patients with HF. The obtained data indicate the role of LVGFI, LVGFIc and bendopnea as markers of the clinical condition severity, pronounced LV myocardial remodeling and an unfavorable prognosis in outpatients aged 60 years and older with HF.

Keywords: heart failure, bendopnea, global function index, companion indicator, mortality, outpatients.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Larina V.N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Lunev V. ORCID: 0000-0001-9002-7749.

*Corresponding author:
larinav@mail.ru

Received: 08.02.2025 Revision Received: 28.02.2025 Accepted: 10.03.2025

For citation: Larina V.N., Lunev V.I. Left ventricular global function index companion and bendopnea as mortality predictors in patients with heart failure: an open-label comparative observational study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6): 6216. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6216. EDN: CMEPSY

Ключевые моменты

- Индекс глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ), его производный показатель и бендопноэ отражают тяжесть клинического состояния и выраженность ремоделирования миокарда ЛЖ у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Наличие бендопноэ при низких значениях ИГФ ЛЖ и высоких значениях его производного показателя свидетельствует о высоком риске летального исхода в группе пожилых амбулаторных пациентов с ХСН.
- Оценка ИГФ ЛЖ, его производного показателя и наличия бендопноэ в рутинной клинической практике позволяет выявить амбулаторных пациентов с ХСН и неблагоприятным прогнозом.

Key messages

- Left ventricular (LV) global function index (LVGFI), LVGFI companion (LVGFIC) and bendopnea reflect the severity of clinical condition and LV myocardial remodeling in outpatients with heart failure (HF).
- The presence of bendopnea with low LVGFI and high LVGFIC values indicates a high death risk in the group of elderly outpatients with HF.
- Evaluation of LVGFI, LVGFIC and bendopnea in routine clinical practice allows identifying outpatients with HF and an unfavorable prognosis.

В научной литературе проблему хронической сердечной недостаточности (ХСН) все чаще описывают как "неинфекционную эпидемию" или "неинфекционную пандемию". Подобное описание обусловлено непрекращающимся ростом распространенности ХСН, что подтверждают эпидемиологические данные актуальных исследований. В частности, медианная заболеваемость ХСН в странах Европы составляет 3,20 случая на 1 тыс. человеко-лет, распространенность ХСН — 17,20 случая на 1 тыс. человек [1].

Поиск доступных маркеров декомпенсации клинического состояния, обладающих низкой стоимостью и высокой воспроизводимостью в условиях амбулаторного звена, у пациентов с ХСН сохраняет свою актуальность. Ранее нами проводилась оценка индекса глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ) и бендопноэ (одышка при наклоне туловища вперед; флексодиспноэ) в качестве маркеров для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН [2]. В последующем нами была проведена оценка производного показателя ИГФ ЛЖ (ПП_{ИГФ ЛЖ}) в отношении прогнозирования летального исхода у лиц с ХСН [3] и дифференциально-диагностического потенциала при фенотипировании амбулаторных пациентов с ХСН совместно с ИГФ ЛЖ [4]. Целью данного исследования была оценка взаимосвязи и прогностического потенциала ПП_{ИГФ ЛЖ} и бендопноэ у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы

Открытое сравнительное наблюдательное исследование.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте ≥ 60 лет с ХСН 1-2 стадии II-IV функционального класса (ФК) по классификации экспертов Российского кардиологического общества (2023г); добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: I ФК ХСН; декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания/инфаркт миокарда/острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес. до включения в исследование; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца; изменение классов медикаментозной терапии в течение месяца до включения в исследование; гипертрофическая кардиомиопатия; тахисистолическая форма фибрилляции предсердий; цирроз печени класс C (Чайлд-Пью), хроническая болезнь почек стадии C5; потери данных при эхокардиографии (ЭхоКГ).

Отбор пациентов в исследование проводился в период 2019-2022гг на амбулаторном приеме в ГБУЗ "Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы". В исследование включены 134 амбулаторных пациента (46% — мужчины) в возрасте 74 (68-79) лет с ХСН II-IV ФК. В зависимости от наличия или отсутствия бендопноэ пациенты были разделены на 2 группы: в основную группу (ОГ) вошло 62 пациента с бендопноэ, в группу сравнения (ГС) — 72 пациента без бендопноэ (табл. 1).

Диагноз ХСН подтверждался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Таблица 1
Клинико-демографические показатели
пациентов ОГ и ГС

Показатель	ОГ, n (%)	ГС, n (%)	p
Мужской пол	40 (64,5)	21 (29,2)	<0,001
Табакокурение	13 (21,0)	4 (5,6)	0,013
II функциональный класс ХСН	27 (43,5)	70 (97,2)	<0,001
III функциональный класс ХСН	33 (53,2)	2 (2,8)	
IV функциональный класс ХСН	2 (3,2)	0 (0,0)	
Ишемическая болезнь сердца	53 (85,5)	45 (62,5)	0,003
Инфаркт миокарда в анамнезе	38 (61,3)	22 (30,6)	<0,001
Артериальная гипертензия	62 (100)	71 (98,6)	>0,999
Хроническая болезнь почек	26 (41,9)	19 (26,4)	0,066
Фибрилляция предсердий	29 (46,8)	23 (31,9)	0,079
Сахарный диабет	26 (41,9)	26 (36,1)	0,531
Показатель	ОГ, Me (Q1-Q3)	ГС, Me (Q1-Q3)	p
Возраст, лет	74 (67-80)	74 (70-79)	0,517
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 (26,2-32,7)	29,3 (25,7-32,3)	0,820
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62 (51-75)	67 (58-79)	0,059
NT-proBNP, пг/мл	1577 (1043-3971)	660 (172-1511)	0,047
Фракция выброса ЛЖ, %	52 (41-59)	60 (56-64)	<0,001
ИГФ ЛЖ, %	18,6 (16,1-21,4)	23,0 (21,1-25,7)	<0,001
Производный показатель ИГФ ЛЖ, мл	325 (268-410)	280 (243-332)	<0,001
Конечно-диастолический размер, см	5,1 (4,8-5,8)	4,8 (4,5-5,1)	0,002
Конечно-систолический размер, см	3,8 (3,3-4,6)	3,4 (2,9-3,7)	<0,001
Конечно-диастолический объем, мл	118 (96-152)	104 (88-127)	0,022
Конечно-систолический объем, мл	50 (41-96)	40 (33-54)	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,3)	0,142
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	0,627
Масса миокарда ЛЖ, г	246 (210-288)	210 (180-242)	<0,001

Сокращения: ГС — группа сравнения, ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — основная группа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

При оценке симптома бендопноэ каждый пациент из положения сидя должен был наклониться вперед, коснуться лодыжек и удерживать данное положение в течение не менее 30 сек. Контроль времени осуществлялся врачом исследователем при помощи секундомера. При возникновении одышки, головной боли или общего недомогания проведение пробы прекращалось. Положительным результатом считали возникновение одышки (бендопноэ) в течение первых 30 сек [5].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение и дизайн исследования, форма информированного согласия для пациента одобрены Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

2D-ЭхоКГ проводилось на аппаратах GE Vivid 3, GE Vivid E90 и LOGIQ S8. При наличии фибрилляции предсердий ЭхоКГ-параметры оценивались в ≥ 5 последовательных циклах с одинаковой частотой сердечных сокращений.

ИГФ ЛЖ (%) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИГФ ЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / (0,5 \times (\text{КДО} + \text{КСО}) + (\text{ММЛЖ} / 1,05)) \times 100,$$
где КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ.

ПП_{ИГФ ЛЖ} (мл) рассчитывался по формуле:

$$\text{ПП}_{\text{ИГФ ЛЖ}} = ((\text{КДО} - \text{КСО})^2 + (0,5 \times \text{КДО} + 0,5 \times \text{КСО} + \text{ММЛЖ} / 1,05)^2)^{0,5}.$$

В качестве конечного события рассматривали летальный исход (смертность от всех причин). Период наблюдения составил 27 (22-36) мес.

Статистический анализ. Проводился в программе IBM SPSS Statistics V23.0. Качественные переменные представлены абсолютными значениями (n) и процентами (%); нормально распределенные (критерий Шапиро-Уилка) количественные — средним $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); в остальных случаях — медианой (Me) и межквартильным размахом (Q1-Q3). При сравнении качественных переменных независимых выборок использовался анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 , поправка Йетса, точный критерий Фишера), нормально распределенных количественных — двухвыборочный Т-критерий (при равенстве дисперсий), в остальных случаях — U-критерий Манна-Уитни. Коэффициенты корреляции (точечно-бисериальный, Фи, Спирмена — ρ) рассчитывались соответствующим образом с оценкой силы связи по шкале Чеддока, отношения шансов (ОШ), отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) в регрессионном анализе. Прогностическая роль ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} оценивалась в ROC-анализе. Дожитие оценивалось методом Каплана-Мейера (Log-rank, Breslow, Tarone-Ware). Статистически значимым считали двустороннее значение $p < 0,05$.

Результаты

Медиана ИГФ ЛЖ составила 21,4 (18,1-24,1)%, ПП_{ИГФ ЛЖ} — 297,8 (252,5-362,2) мл.

Результаты корреляционного анализа для ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и бендопноэ представлены в таблице 2, ROC-анализа — в таблице 3.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа для ИГФ ЛЖ, его производного показателя и бендопноэ

Исследуемый показатель	ИГФ ЛЖ		ПП _{ИГФ ЛЖ}		Бендопноэ	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Бендопноэ	-0,52	<0,001	0,31	<0,001	–	–
ИГФ ЛЖ	–	–	-0,57	<0,001	-0,52	<0,001
Масса миокарда ЛЖ	-0,61	<0,001	0,95	<0,001	0,31	<0,001
Конечно-диастолический объем	–*	–*	0,81	<0,001	–*	–*
Конечно-диастолический размер	-0,36	<0,001	0,78	<0,001	–*	–*
Конечно-систолический объем	-0,50	<0,001	0,76	<0,001	0,32	<0,001
Конечно-систолический размер	-0,58	<0,001	0,69	<0,001	0,35	<0,001
Фракция выброса ЛЖ	0,61	<0,001	-0,52	<0,001	-0,42	<0,001
NT-proBNP	-0,37	0,039	0,43	0,015	0,36	0,045
Мужской пол	-0,33	<0,001	-0,41	<0,001	-0,35	<0,001
Функциональный класс ХСН	-0,53	<0,001	0,39	<0,001	0,60	<0,001
Госпитализация по причине декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания	–*	–*	–*	–*	0,32	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	–*	–*	–*	–*	-0,31	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки	-0,35	<0,001	–*	–*	–*	–*
Толщина задней стенки ЛЖ	-0,32	<0,001	–*	–*	–*	–*

Примечание: * — слабая сила связи по шкале Чеддока ($-0,30 < \rho < 0,30$) и/или $\rho \geq 0,05$.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Результаты ROC-анализа для ИГФ ЛЖ, его производного показателя и бендопноэ

Показатель	Cut-off	ППК	Чувствительность	Специфичность	p	
БП	ИГФ ЛЖ	≤21,4%	0,800±0,039	75,8%	72,2%	<0,001
	ФВ ЛЖ	≤58,0%	0,744±0,044	71,0%	72,2%	<0,001
	ПП _{ИГФ ЛЖ}	≥298,8 мл	0,681±0,046	64,5%	63,9%	<0,001
ЛИ	ИГФ ЛЖ	≤19,6%	0,729±0,061	72,2%	70,7%	0,002
	ФВ ЛЖ	≤56,0%	0,720±0,056	72,2%	61,2%	0,003
	ПП _{ИГФ ЛЖ}	≥334,7 мл	0,649±0,078	61,1%	70,7%	0,042

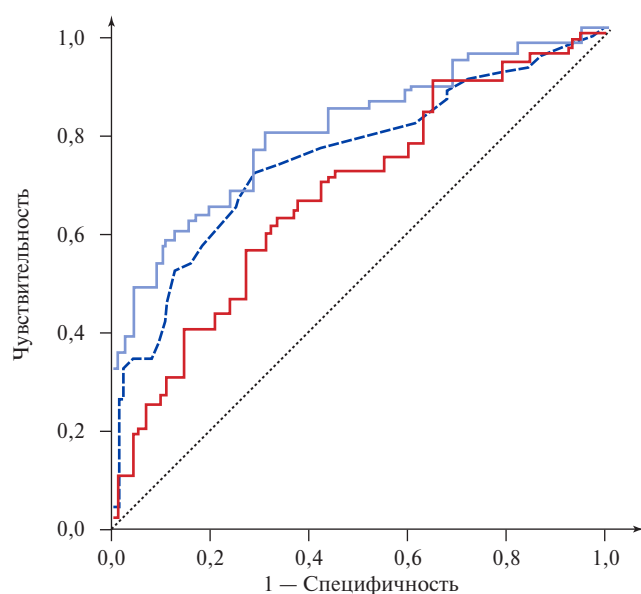
Сокращения: БП — бендопноэ, ИГФ ЛЖ — индекс глобальной функции левого желудочка, ЛИ — летальный исход, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Cut-off — пороговое значение.

Таблица 4

Анализ дожития в группах пациентов в зависимости от значений ИГФ ЛЖ и его производного показателя и наличия бендопноэ

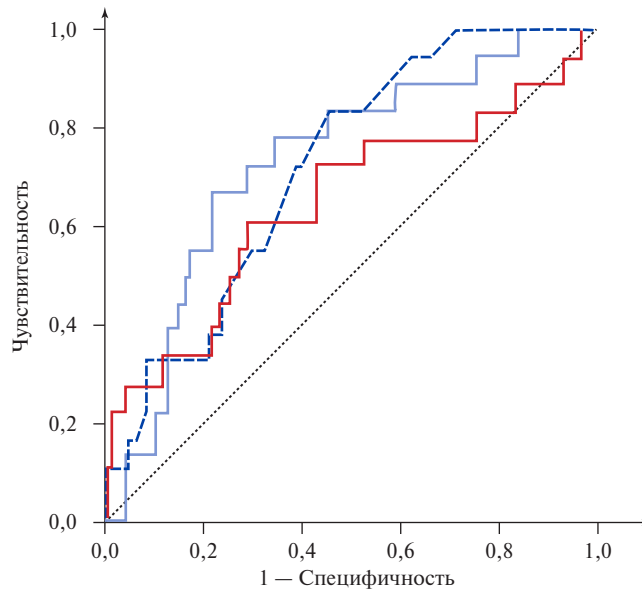
ФГ	ПГ	ИГ	n	ИГФ ЛЖ	ПП _{ИГФ ЛЖ}	Бендопноэ	Выживаемость
1	1	1	22	≤19,6%	≥334,7 мл	есть	63,6%
2	2	2	15	≤19,6%	<334,7 мл	есть	86,7%
		3	6	>19,6%	≥334,7 мл	есть	83,3%
		4	19	>19,6%	<334,7 мл	есть	89,5%
	3	5	4	≤19,6%	≥334,7 мл	отсутствует	50,0%
		6	6	≤19,6%	<334,7 мл	отсутствует	83,3%
		7	13	>19,6%	≥334,7 мл	отсутствует	100,0%
	4	8	49	>19,6%	<334,7 мл	отсутствует	95,9%

Сокращения: ИГ — исходная группа, ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПГ — промежуточная группа, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ФГ — финальная группа.



Наличие бендопноэ

— ИГФ ЛЖ, ППК=0,800, $p<0,001$
 — ПП_{ИГФ ЛЖ}, ППК=0,681, $p<0,001$
 - - ФВ ЛЖ, ППК=0,744, $p<0,001$
 Опорная линия



Летальность

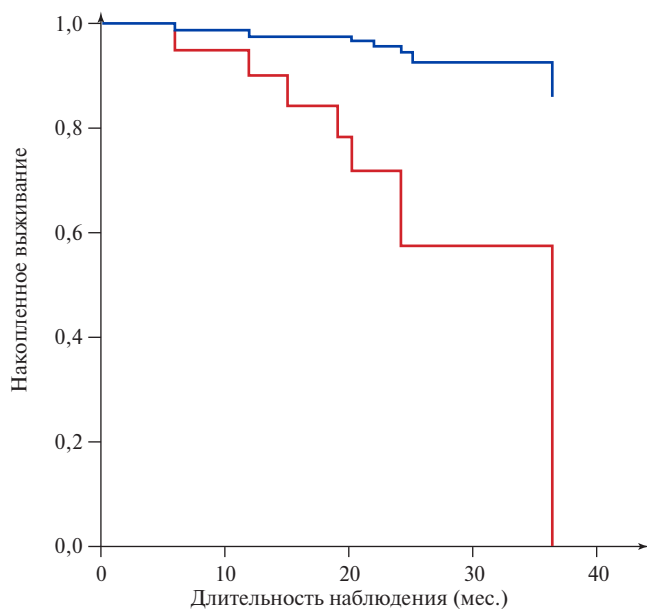
— ИГФ ЛЖ, ППК=0,729, $p=0,002$
 — ПП_{ИГФ ЛЖ}, ППК=0,649, $p=0,042$
 - - ФВ ЛЖ, ППК=0,720, $p=0,003$
 Опорная линия

Рис. 1. ROC-кривые прогнозирования наличия бендопноэ для ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и ФВ ЛЖ.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ФВ — фракция выброса.

Рис. 2. ROC-кривые прогнозирования летального исхода для ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и ФВ ЛЖ.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ФВ — фракция выброса.



Функции выживания

— ФГ2, $n=112$, летальность: 8,9%
 — ФГ1, $n=22$, летальность: 36,4%

Рис. 3. Анализ выживаемости Каплана-Мейера. Кривые Каплана-Мейера показывают риск смерти, стратифицированный по принадлежности к группе пациентов.

Сокращения: ФГ1 — финальная группа 1, ФГ2 — финальная группа 2.

Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания наличия бендопноэ составило $\leq 21,4\%$ (ОШ 7,12, $p<0,05$), фракция выброса (ФВ) ЛЖ — $\leq 58,0\%$ (ОШ 5,29, $p<0,05$), ПП_{ИГФ ЛЖ} — $\geq 298,8$ мл (ОШ 3,22, $p<0,05$) (рис. 1). Летальный исход наиболее вероятен при ИГФ ЛЖ $\leq 19,6\%$ (ОШ 6,27, $p<0,05$), ФВ ЛЖ $\leq 56,0\%$ (ОШ 3,96, $p<0,05$), ПП_{ИГФ ЛЖ} $\geq 334,7$ мл (ОШ 3,79, $p<0,05$) (рис. 2).

Пациенты ОГ статистически значимо отличались от пациентов ГС по полу ($p<0,001$), уровню табачного курения ($p=0,013$), ФК ХСН ($p<0,001$), наличию ишемической болезни сердца ($p=0,003$) и инфарктом миокарда в анамнезе ($p<0,001$), величине ИГФ ЛЖ ($p<0,001$), ПП_{ИГФ ЛЖ} ($p<0,001$), ФВ ЛЖ ($p<0,001$), конечно-диастолическому размеру ЛЖ ($p=0,002$), конечно-систолическому размеру ЛЖ ($p<0,001$), КДО ($p=0,022$), КСО ($p<0,001$), ММЛЖ ($p<0,001$), уровню N-концевого промозгового натрийуретического пептида ($p<0,001$).

Выживаемость в ОГ была ниже (79,0%), чем в ГС (93,1%) (Log-rank, $p=0,005$; Breslow, $p=0,003$; Tarone-Ware, $p=0,004$).

В зависимости от величины ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и наличия бендопноэ сформировано 8 групп пациентов, дожитие в которых оценивалось методом Кап-

Таблица 5

**Сравнение пороговых значений ИГФ ЛЖ, его производного показателя и ФВ ЛЖ
в исследованиях по оценке прогностической ценности бендопноэ**

Исследуемый показатель		Настоящее исследование, n=134		Ларина В. Н., Лунев В. И., 2022 [2], n=55	
		БП	ЛИ	БП	ЛИ
ИГФ ЛЖ	Пороговое значение, %	≤21,4	≤19,6	≤20,5	≤19,2
	Чувствительность, %	75,8	72,2	64,0	75,0
	Специфичность, %	72,2	70,7	63,3	74,4
ФВ ЛЖ	Пороговое значение, %	≤58,0	≤56,0	≤57,5	≤56,0
	Чувствительность, %	71,0	72,2	80,0	75,0
	Специфичность, %	72,2	61,2	80,0	67,4
ПП _{ИГФ ЛЖ}	Пороговое значение, мл	≥298,8	≥334,7	–	–
	Чувствительность, %	64,5	61,1	–	–
	Специфичность, %	63,9	70,7	–	–

Сокращения: БП — бендопноэ, ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ЛИ — летальный исход, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

Таблица 6

Сравнение корреляций ИГФ ЛЖ и бендопноэ в исследованиях по оценке прогностической ценности бендопноэ

Исследуемый показатель		Настоящее исследование, n=134		Ларина В. Н., Лунев В. И., 2022 [2], n=55	
		ρ	p	ρ	p
ИГФ ЛЖ	Бендопноэ	-0,52	<0,001	-0,35	0,010
	Масса миокарда ЛЖ	-0,61	<0,001	-0,61	<0,001
	Фракция выброса ЛЖ	0,61	<0,001	0,58	<0,001
	Конечно-систолический объем	-0,50	<0,001	-0,53	<0,001
	Функциональный класс ХСН	-0,53	<0,001	-0,52	<0,001
	NT-proBNP	-0,37	0,039	-0,52	0,015
	Конечно-диастолический размер	-0,36	<0,001	-0,48	<0,001
	Конечно-систолический размер	-0,58	<0,001	-0,48	<0,001
	Конечно-диастолический объем	-0,25	0,004	-0,38	0,004
	Инфаркт миокарда в анамнезе	-0,29	0,001	-0,28	0,040
Бендопноэ	Функциональный класс ХСН	0,60	<0,001	0,82	<0,001
	Фракция выброса ЛЖ	-0,42	<0,001	-0,57	<0,001
	NT-proBNP	0,36	0,045	0,54	0,012
	Конечно-систолический размер	0,35	<0,001	0,51	<0,001
	Конечно-диастолический размер	0,27	0,002	0,41	0,002
	Конечно-систолический объем	0,32	<0,001	0,39	0,004
	Конечно-диастолический объем	0,20	0,022	0,36	0,008
	Масса миокарда ЛЖ	0,31	<0,001	0,29	0,033

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

лана-Мейера с использованием критериев Log-rank, Breslow и Tarone-Ware. В связи с отсутствием статистически значимых различий в выживаемости в некоторых группах при попарном сравнении проведено двухэтапное объединение групп (табл. 4). В результате объединения были сформированы 2 группы: финальная группа 1 (ФГ1: n=22, накопленная доля выживших — 63,6%) и финальная группа 2 (ФГ2: n=112, накопленная доля выживших — 91,1%) (Log-rank, p<0,001; Breslow, p<0,001; Tarone-Ware, p<0,001) (рис. 3).

Среднее время выживания в ФГ1 составило 28,3 мес. (95% ДИ: 23,4–33,2), в ФГ2–34,7 мес. (95% ДИ:

33,6–35,7); медиана выживания в ФГ1 составила 36,0 мес.

Вероятность летального исхода в ФГ1 более чем в 5 раз выше, по сравнению с ФГ2 (ОШ 5,83, p<0,05).

Обсуждение

Настоящая работа является продолжением ранее опубликованного исследования [2].

Полученные нами данные демонстрируют превосходящую прогностическую ценность ИГФ ЛЖ над ФВ ЛЖ в когорте пациентов с ХСН как в отношении наличия бендопноэ, так и в отношении ле-

тального исхода, по сравнению с более ранним исследованием (табл. 5) [2]. Пороговые значения ИГФ ЛЖ в настоящем исследовании согласуются с полученными ранее, при этом превышают их (прогноз наличия бендопноэ: 21,4% vs 20,5%; прогноз летальности: 19,6% vs 19,2%), что объясняется увеличением как доли пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, так и более высокими значениями показателя (доля пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ: 76,9% vs 74,5%; ФВ ЛЖ в целом по группе пациентов: 58 (50-62)% vs 58 (45-61)%).

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, представленными в актуальных международных публикациях. Так, в исследовании Nakade T, et al. [6] было продемонстрировано, что наличие бендопноэ является независимым прогностическим фактором, ассоциированным с повышением риска смерти от всех причин в течение 2 лет после выписки из стационара (ОР 2,11, 95% ДИ: 1,18-3,78, $p=0,012$, Log-rank, $p=0,006$: в когорте проспективного многоцентрового обсервационного исследования FRAGILE-HF; ОР 4,20, 95% ДИ: 1,63-10,79, $p=0,003$, Log-rank, $p=0,014$: в когорте проспективного многоцентрового обсервационного исследования SONIC-HF).

Наличие связи бендопноэ с тяжестью клинического состояния (ФК ХСН), величиной ФВ ЛЖ, уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида и ЭхоКГ-параметрами, а также отсутствие зависимости от индекса массы тела (ИМТ) ($p=0,821$) согласуется с ранее полученными данными [2]. Стоит отметить менее выраженную силу связи бендопноэ с данными параметрами по шкале Чеддока (табл. 6), в то время как связь бендопноэ с ИГФ ЛЖ в настоящем исследовании, наоборот, оказалась более выраженной (заметная, $\rho=-0,52$, $p<0,001$) по сравнению с ранее опубликованным исследованием (умеренная, $\rho=-0,35$, $p=0,010$) [2]. Отсутствие связи между бендопноэ и ИМТ подтверждают результаты, полученные Rostamzadeh A, et al. [7]. В частности, было показано, что группы пациентов с бендопноэ и без него сопоставимы по величине ИМТ ($p=0,178$). При этом была выявлена связь между наличием бендопноэ и окружностью талии (ОШ 1,037, 95% ДИ: 1,005-1,070; $p=0,023$), пароксизмальной ночной одышкой (ОШ 0,338, 95% ДИ: 0,132-0,866; $p=0,024$) и размером правого предсердия (ОШ 1,084, 95% ДИ: 1,002-1,172; $p=0,044$). Важно подчеркнуть, что в изучаемых группах величина ФВ ЛЖ не превышала 45% [7], что затрудняет прямое сопоставление с текущим исследованием, где доля пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ составила 17,9%, в то время как оставшиеся 82,1% имели ФВ ЛЖ $>45\%$.

В настоящем исследовании впервые представлена связь бендопноэ и ПП_{ИГФ ЛЖ} у пациентов с ХСН. Важно заметить, связь данных показателей оказалась

значительно менее выраженной (умеренная, $\rho=0,31$; $p<0,001$), чем связь между бендопноэ и ИГФ ЛЖ (заметная, $\rho=-0,52$; $p<0,001$) и между ПП_{ИГФ ЛЖ} и ИГФ ЛЖ (заметная, $\rho=-0,57$; $p<0,001$).

Полученные значения ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} для предсказания летального исхода позволяют рассматривать пациентов с ХСН, наличием бендопноэ, ИГФ ЛЖ $\leq 19,6\%$ и ПП_{ИГФ ЛЖ} $\geq 334,7$ мл в качестве группы высокого риска, что требует интенсификации наблюдения и коррекции терапии для снижения риска смерти и согласуется с результатами схожего исследования, в котором проводилась оценка дифференциально-диагностического потенциала ИГФ ЛЖ и его производного показателя при фенотипировании амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [4]. В описываемом исследовании была представлена шкала определения кластерной принадлежности пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (ШОКПХ-50), согласно которой пациенты с наличием бендопноэ, ИГФ ЛЖ $\leq 21,7\%$ и ПП_{ИГФ ЛЖ} ≥ 287 мл формируют группу умеренного риска летального исхода в течение 34 мес. с уровнем летальности $\sim 25\%$. Важно подчеркнуть, несмотря на сопоставимые результаты, применение шкалы ШОКПХ-50 в рамках настоящего исследования ограничено, поскольку данный инструмент разработан для когорты пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, а исследуемая выборка включает лиц с разной ФВ ЛЖ: низкой (11,9%), умеренно сниженной (11,2%) и сохраненной (76,9%).

Таким образом, оценка ИГФ ЛЖ, его производного показателя и наличия бендопноэ видится целесообразной для внедрения в рутинную клиническую практику с целью выделения амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН и неблагоприятным прогнозом и принятия своевременных мер для предупреждения летального исхода.

Ограничения исследования. Значимым ограничением исследования является малый размер выборки пациентов, что требует увеличения количества респондентов в дальнейших исследованиях. Включение только амбулаторных пациентов не позволяет перенести полученные данные на всю популяцию лиц с ХСН. Ограничение по возрасту не позволяет использовать полученные результаты у лиц в возрасте <60 лет.

Заключение

Бендопноэ выявлено у 46,3% пациентов и наиболее вероятно при ИГФ ЛЖ $\leq 21,4\%$ и ПП_{ИГФ ЛЖ} $\geq 298,8$ мл. Наличие бендопноэ при значении ИГФ ЛЖ $\leq 19,6\%$ и ПП_{ИГФ ЛЖ} $\geq 334,7$ мл с высокой вероятностью может предсказать летальный исход в группе пожилых пациентов с ХСН. Полученные данные

свидетельствуют о роли ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ} ЛЖ и бендопноэ в качестве маркеров тяжести клинического состояния, выраженного ремоделирования миокарда ЛЖ и неблагоприятного прогноза у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН на амбулаторном этапе. Перспективным направлением дальнейших исследований видится возможность выделения отдель-

ного фенотипа пациентов с ХСН с учетом наличия бендопноэ и значений ИГФ ЛЖ и его производного показателя.

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

Литература/References

1. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, et al. 2024 update in heart failure. ESC Heart Fail. 2025;12(1):8-42. doi:10.1002/ehf2.14857.
2. Larina VN, Lunev VI. Bendopnea and left ventricular global function index as possible predictors of mortality in patients with chronic heart failure. Therapy. 2022;8(9):60-7. (In Russ.) Ларина В.Н., Лунев В.И. Бендопноэ и индекс глобальной функции левого желудочка как возможные факторы прогнозирования летальности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапия. 2022;8(9):60-7. doi:10.18565/therapy.2022.9.60-67.
3. Larina VN, Lunev VI. Prognostic role of the left ventricular global function index companion in patients with chronic heart failure. Eur J Intern Med. 2023;117:134-6. doi:10.1016/j.ejim.2023.07.036.
4. Larina VN, Lunev VI. Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(3):5759. (In Russ.) Ларина В.Н., Лунев В.И. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом. Российский кардиологический журнал. 2024;29(3):5759. doi:10.15829/1560-4071-2024-5759.
5. Thibodeau JT, Jenny BE, Maduka JO, et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. Am Heart J. 2017;183:102-7. doi:10.1016/j.ahj.2016.09.011.
6. Nakade T, Maeda D, Matsue Y, et al. Bendopnea prevalence and prognostic value in older patients with heart failure: FRAGILE-HF-SONIC-HF post hoc analysis. Eur J Prev Cardiol. 2024;31(11):1363-9. doi:10.1093/eurjpc/zwae128.
7. Rostamzadeh A, Khademvatani K, Salehi S, et al. Echocardiographic Parameters Associated with Bendopnea in Patients with Systolic Heart Failure. J Tehran Heart Cent. 2022;17(4):223-9. doi:10.18502/jthc.v17i4.11611.



Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Фабри

Нгуен Т.Л.¹, Котенко О.Н.^{2,3}, Виноградов В.Е.^{2,3}, Мясников Р.П.⁴, Артемов Д.В.⁵, Семьякина А.Н.⁶, Резник Е.В.^{6,7}

Цель. Ретроспективный анализ особенностей поражения сердечно-сосудистой системы у пациента с болезнью Фабри.

Материал и методы. Была проведена ретроспективная оценка 34 случаев болезни Фабри (64,7% мужчин). Медиана возраста больных Фабри составила 43,5 (32,8; 57) лет.

Результаты. Поражение сердца было выявлено у 70,6% пациентов. Острые цереброваскулярные события были отмечены у 23,5% пациентов в возрасте 32,5 (25,3; 51,5) лет. Поражение почек было выявлено у 82,4% пациентов, гемодиализ проводился у 14,7% пациентов.

Среди 24 больных болезнью Фабри с поражением сердца хроническая сердечная недостаточность была диагностирована у 37,5% пациентов. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (по Симпсону) составила 60 (52,6; 66,7)%. ФВ ЛЖ >50% выявлена у 83,3% пациентов, ФВ ЛЖ от 40% до 50% — у 16,7% пациентов. Утолщение стенки ЛЖ отмечено у 83,3% пациентов, из которых 58,3% имели толщину стенки ЛЖ $\geq 1,5$ см. Небольшой перикардиальный выпот выявлен у 12,5% пациентов. Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 45,8% пациентов. Синусовая брадикардия выявлена у 41,7% пациентов. Укороченный интервал PQ выявлен у 25% пациентов, при этом у 8,3% был выявлен синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Заключение. Поражения сердца с развитием утолщения его стенок, синусовой брадикардии и нарушениями атриовентрикулярной проводимости являются частыми проявлениями у пациентов с болезнью Фабри. Раннее выявление поражения сердца и профилактика сердечных осложнений важны для обеспечения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: болезнь Фабри, инфильтративная кардиомиопатия, фенотип, мутация, инсульт.

Отношения и деятельность: нет.

¹108 центральный военный госпиталь, Ханой, Вьетнам; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ³ГБУЗ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия; ⁶ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ⁷ГБУЗ Городская клиническая больница

№ 31 им. акад. Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Нгуен Т.Л.* — к.м.н., ORCID: 0000-0002-8856-4542, Котенко О.Н. — д.м.н., руководитель Московского клинко-научного центра нефрологии и патологии трансплантированной почки, ORCID: 0000-0001-8264-7374, Виноградов В.Е. — врач-нефролог, Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки; зав. консультативно-диагностическим отделением нефрологии; специалист Организационно-методического отдела по нефрологии, ORCID: 0000-0002-0184-346X, Мясников Р.П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Артемов Д.В. — к.м.н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, ORCID: 0000-0002-0753-967X, Семьякина А.Н. — д.м.н., г.н.с. отдела клинической генетики, ORCID: 0000-0002-4026-3791, Резник Е.В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины; врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7479-418X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
truongthianh0302@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, лизо-Gb3 — глоботриаозилсфингозин, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФЗТ — ферментзаместительная терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, α -Gal A — α -галактозидаза A, Gb3 — глоботриаозилцерамид, GLA — название гена, кодирующего фермент альфа-галактозидазу A.

Рукопись получена 09.09.2024

Рецензия получена 09.10.2024

Принята к публикации 24.10.2024



Для цитирования: Нгуен Т.Л., Котенко О.Н., Виноградов В.Е., Мясников Р.П., Артемов Д.В., Семьякина А.Н., Резник Е.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6123. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6123. EDN: NEIUVF

Cardiovascular involvement in patients with Fabry disease

Nguyen T. L.¹, Kotenko O. N.^{2,3}, Vinogradov V. E.^{2,3}, Myasnikov R. P.⁴, Artemov D. V.⁵, Semyachkina A. N.⁶, Reznik E. V.^{6,7}

Aim. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in a patient with Fabry disease.

Material and methods. This retrospective assessment included 34 cases of Fabry disease (men, 64,7%). The median age of Fabry patients was 43,5 (32,8; 57) years.

Results. Cardiac involvement was detected in 70,6% of patients. Acute cerebrovascular events were noted in 23,5% of patients aged 32,5 (25,3; 51,5) years. Kidney damage was detected in 82,4% of patients, while hemodialysis was performed in 14,7% of patients. Among 24 patients with Fabry disease with cardiac damage, heart failure was diagnosed in 37,5% of patients. Simpson's left ventricular (LV) ejection fraction (EF) was 60 (52,6; 66,7)%. LVEF >50% was detected in 83,3% of patients, LVEF of 40-50% — in 16,7% of patients. LV wall thickening was noted in 83,3% of patients, of which 58,3% had LV wall thickness $\geq 1,5$ cm. Small pericardial effusion was detected in 12,5% of patients. LV diastolic dysfunction was detected in 45,8% of patients. Sinus bradycardia was detected in 41,7% of patients. Short

PQ interval was detected in 25% of patients, while Wolff-Parkinson-White syndrome was detected in 8,3%.

Conclusion. Cardiac involvement with wall thickening, sinus bradycardia and atrio-ventricular conduction disorders are frequent manifestations in patients with Fabry disease. Early detection of cardiac involvement and prevention of cardiac events are important to ensure the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients.

Keywords: Fabry disease, infiltrative cardiomyopathy, phenotype, mutation, stroke.

Relationships and Activities: none.

¹108 Central Military Hospital, Hanoi, Vietnam; ²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia; ³Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow,

Russia; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; ⁵Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia; ⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ⁷Savelyeva City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia.

*Corresponding author:
truongthianh0302@gmail.com

Received: 09.09.2024 Revision Received: 09.10.2024 Accepted: 24.10.2024

Nguyen T. L.* ORCID: 0000-0002-8856-4542, Kotenko O. N. ORCID: 0000-0001-8264-7374, Vinogradov V. E. ORCID: 0000-0002-0184-346X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Artemov D. V. ORCID: 0000-0002-0753-967X, Semyachkina A. N. ORCID: 0000-0002-4026-3791, Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X.

For citation: Nguyen T. L., Kotenko O. N., Vinogradov V. E., Myasnikov R. P., Artemov D. V., Semyachkina A. N., Reznik E. V. Cardiovascular involvement in patients with Fabry disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6123. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6123. EDN: NEIWF

Ключевые моменты

- Поражение сердца с утолщением его стенок, фибрилляцией предсердий, предсердной тахикардией, желудочковой тахикардией, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и поражением мелких сосудов часто встречается у пациентов с болезнью Фабри, что может привести к опасным осложнениям, таким как сердечная недостаточность, внезапная смерть.
- Поражение сердца у пациентов с болезнью Фабри может легко привести к путанице с пациентами с гипертрофической кардиомиопатией и другими инфильтративными заболеваниями сердца.
- Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями неизвестной причины, такими как утолщение стенки левого желудочка и сохраненная фракция выброса левого желудочка, особенно при наличии почечных и/или неврологических повреждений до 50 лет, должны проходить скрининг на болезнь Фабри.
- Пациенты с доказанной болезнью Фабри требуют тщательного обследования сердечно-сосудистой системы для своевременной диагностики и профилактики осложнений.

Key messages

- Cardiac involvement with wall thickening, atrial fibrillation, atrial tachycardia, ventricular tachycardia, atrioventricular conduction abnormalities, and small vessel involvement are common in patients with Fabry disease, which can lead to dangerous complications such as heart failure, sudden death.
- Cardiac involvement in patients with Fabry disease can easily lead to confusion with patients with hypertrophic cardiomyopathy and other infiltrative cardiac diseases.
- Patients with cardiovascular disease of unknown cause, such as left ventricular wall thickening and preserved left ventricular ejection fraction, especially with renal and/or neurological damage before age 50, should be screened for Fabry disease.
- Patients with proven Fabry disease require a thorough cardiovascular evaluation for timely diagnosis and prevention of complications.

Болезнь Фабри — инфильтративное наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования с неполной пенетрантностью у женщин [1, 2]. Патогенезом болезни является дефицит фермента α -галактозидазы А (α -Gal A), что приводит к внутриклеточному накоплению гликофинголипидов в клеточных лизосомах различных органов и тканей, включая сердце [1, 3]. Инфильтративный процесс в сердце при болезни Фабри, признанный прогрессирующим мультисистемным заболеванием, вызывает многочисленные сердечно-сосудистые проявления, приводящие у многих больных к неблагоприятному прогнозу [1, 2, 4]. Накопление гликофинголипидов в ткани сердца начинается в раннем возрасте [5]. С детства на электрокардиографии (ЭКГ) могут наблюдаться изменения в виде укорочения интервала PQ, синусовой брадикардии [5].

Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) могут быть выявлены при медицинском обследовании без каких-либо жалоб со стороны пациента [2, 5]. При отсутствии лечения инфильтративная кардиомиопатия может вызвать хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП), желудочковые аритмии и даже внезапную сердечную смерть [1, 6].

По данным нашего исследования, к ноябрю 2023г в Москве и Московской области выявлено 48 пациентов с болезнью Фабри, включая взрослых и детей. Таким образом, распространенность болезни Фабри в Москве и Московской области определена в размере 2 на миллион населения. Учитывая редкость заболевания в клинической практике, низкая осведомленность врачей о данной патологии приводит к поздней диагностике заболевания и несвоевременному назначению патогенетической терапии.

Целью исследования является ретроспективный анализ особенностей поражения сердечно-сосудистой системы у пациента с болезнью Фабри.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов мужского и женского пола с болезнью Фабри

Показатели	Пациенты с болезнью Фабри (n=34)	Мужчины (n=22, 64,7%)	Женщины (n=12, 35,3%)	P
Возраст, лет	43 (32; 56)	42 (26; 54)	50 (35,8; 69)	>0,05
Задержка диагностики (мес.)	89,5 (36; 246)	91 (43,5; 291)	88,5 (20; 160,8)	>0,05
Поражение сердца, n (%)	24 (70,6)	16 (72,7)	8 (66,7)	>0,05
Нефропатия, n (%)	28 (82,4)	18 (81,8)	10 (83,3)	>0,05
Гипертензия, n (%)	9 (26,5)	5 (22,7)	4 (33,3)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	0 (0)	0	0	>0,05
ТИА/инсульт, n (%)	8 (23,5)	3 (13,6)	5 (41,7)	>0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	0	0	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67 (50,2; 84,5)	63,5 (29; 91)	68 (64; 85)	>0,05
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n/валидное число (%)	11/31 (35,5)	8/21 (38,1)	3/10 (30)	>0,05
Артериальная гипотензия, n (%)	1 (2,9)	0 (0)	1 (8,3)	>0,05
Протеинурия, г/л	0,17 (0; 0,96)	0,24 (0,07; 1,52)	0,07 (0; 0,6)	>0,05
Протеинурия >0,3, n/валидное число (%)	14/27 (51,9)	9/18 (50)	5/9 (55,6)	>0,05

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Материал и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование путем проспективного сбора данных из различных специализированных медицинских отделений города Москвы. Выявлено 34 случая болезни Фабри (64,7% мужчин) с 20 различными мутациями в гене *GLA*, кодирующем фермент альфа-галактозидазу А (см. Приложение). Были включены данные за период с 2012г по октябрь 2023г, включая пациентов в возрасте 16 лет и старше. 91,2% пациентов получили патогенетическую заместительную ферментную терапию: 55,9% пациентов получали агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед., 35,3% пациентов получали агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Медиана (здесь и далее в скобках указаны 25-й и 75-й процентиля) длительности наблюдения составила 35 (13; 81,8) мес., max — 12 лет, 1 пациент умер от полиорганной недостаточности в возрасте 46 лет. Клинико-инструментальным критерием поражения сердца являлось наличие утолщения стенки ЛЖ ≥ 12 мм, наличие клапанных аномалий, нарушений ритма и/или проводимости без другой установленной этиологии. Медиана возраста пациентов с болезнью Фабри составила 43,5 (32,8; 57) года. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (№ 214 от 24 января 2022г). Измерение активности α -галактозидазы А определялось в смешанных лейкоцитах с использованием флуориметрического анализа с 4-метилумбеллиферил- α -D-галактопиранозидом в качестве субстрата [7]. Количественное определение общего плазменного глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3) и мочевого глоботриаозилцерамида (Gb3) проводилось с использованием метода быстрой жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [8].

Для статистического анализа использовалась версия 26 IBM SPSS Statistics 2019. Из-за небольшого количества пациентов в нашей когорте в статистических расчетах использовались непараметрические критерии, данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха для непрерывных переменных и пропорций для категориальных переменных.

Результаты

При анализе медицинской документации больных с болезнью Фабри (n=34, 64,7% мужчины, таблица 1) поражение сердца выявлено у 24 (70,6%) пациентов, в т.ч. 6 пациентов мужского пола (27,3% от общего числа мужчин), у которых кардиальный фенотип был диагностирован после 40 лет.

У 9 (26,5%) больных в анамнезе была артериальная гипертензия: у 7 (20,6%) больных была 1 степень заболевания, у 2 (5,9%) — 2 степень. Острое нарушение мозгового кровообращения отмечено в анамнезе у 8 (23,5%) больных, при этом у 2 (5,9%) больных был повторный инсульт, у 2 (5,9%) инсульт возник после начала ферментзаместительной терапии (ФЗТ) с реплагальом. Медиана возраста на момент установления диагноза острого нарушения мозгового кровообращения составила 32,5 (25,3; 51,5) года, min — 19 лет, max — 68 лет.

У 1 (2,9%) пациента в анамнезе был острый коронарный синдром с псевдоинфарктной картиной ЭКГ, у которого по данным коронарографии не было выявлено значимого стеноза коронарных артерий.

Чрескожное стентирование коронарных артерий было выполнено 1 (2,9%) пациенту в связи с выраженным стенозом левой и правой коронарных артерий, выявленным при коронарографии до имплантации кардиостимулятора.

Ни у одного пациента с поражением сердца не было сахарного диабета. Поражение почек выявлено у 28 (82,4%)

Таблица 2

Сравнительная характеристика поражения сердца пациентов мужского и женского пола с болезнью Фабри

Показатели	Пациенты с поражением сердца (n=24)	Мужчины (67,7%) (n=16)	Женщины (33,3%) (n=8)	P
Обструкция выходного тракта ЛЖ, n (%)	2 (8,3)	2 (12,5)	0 (0)	>0,05
ХСН, n (%)	9 (37,5)	6 (37,5)	3 (37,5)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	60 (52,8; 66,8)	60 (52,5; 65)	61 (46,9; 72)	>0,05
Толщина МЖП, мм	16 (12,1; 16)	16 (13,5; 20)	16 (10,6; 17)	>0,05
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (12; 16)	14,5 (12; 16)	14 (9,3; 16)	>0,05
Толщина стенки правого желудочка, мм	4,6 (4; 7,3)	5 (4; 8)	4 (3,5; 4,5)	>0,05
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, n (%)	13 (54,2)	10 (62,5)	3 (37,5)	>0,05
Переднее систолическое движение створок митрального клапана, n (%)	3 (12,5)	3 (18,8)	0 (0)	>0,05
Зернистость миокарда, n (%)	4 (16,7)	3 (18,8)	1 (12,5)	>0,05
Кальциноз, утолщение створок клапанов сердца, n (%)	14 (58,3)	11 (68,8)	3 (37,5)	>0,05
ФП, n (%)	7 (29,2)	3 (18,8)	4 (50)	>0,05
Нарушение проводимости, n (%)	13 (54,2)	10 (62,5)	3 (37,5)	>0,05
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, n (%)	10 (41,7)	8 (50)	2 (25)	>0,05
Укороченный интервал PQ, n (%)	6 (25)	4 (25)	2 (25)	>0,05
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, n (%)	2 (8,3)	0 (0)	2 (25)	>0,05
Желудочковая тахикардия, n (%)	4 (16,7)	3 (18,8)	1 (12,5)	>0,05
Синусовая брадикардия, n (%)	10 (41,7)	6 (37,5)	4 (50)	>0,05
Гидроперикардит, n (%)	3 (12,5)	2 (12,5)	1 (12,5)	>0,05
Признаки легочной гипертензии, n (%)	7 (29,2)	5 (31,3)	2 (25)	>0,05

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.



Рис. 1. Частые жалобы пациентов с болезнью Фабри.

больных, гемодиализ проведен у 5 (14,7%) больных, аллотрансплантация почки выполнена у 2 (5,9%) больных.

Медиана времени от появления симптомов заболевания до постановки диагноза составила 7,5 (3,2; 18,5) года, тах — 53 года. Медиана времени от постановки диагноза до начала патогенетической терапии составила 3 (2; 4) мес.

При анализе жалоб пациентов одышка была отмечена у 9 (26,5%) больных, слабость и/или утомляемость — у 26 (76,5%), отеки — у 7 (20,6%), сердце-

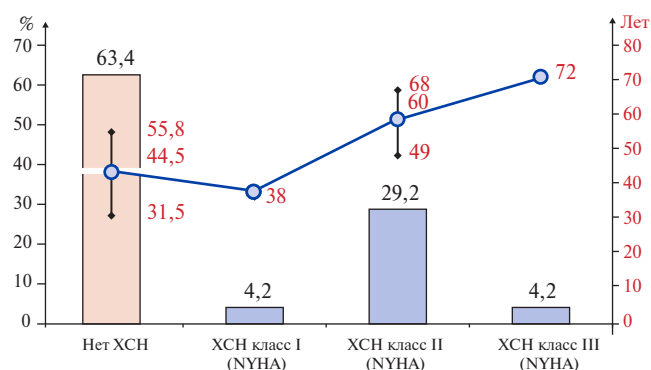


Рис. 2. Функциональный класс сердечной недостаточности (ХСН) и соответствующий возраст пациентов с поражением сердца при болезни Фабри.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

биение, перебои в работе сердца — у 11 (32,4%), невропатические боли — у 17 (50%), криз Фабри — у 14 (41,2%), пресинкопе/синкопе — у 3 (8,8%), хроническая диарея — у 4 (11,8%), повышение температуры тела — у 10 (29,4%), снижение потоотделения с плохой переносимостью жары — у 10 (29,4%) больных. При дальнейшем обследовании ангиокератома выявлена у 13 (38,2%) пациентов (рис. 1).

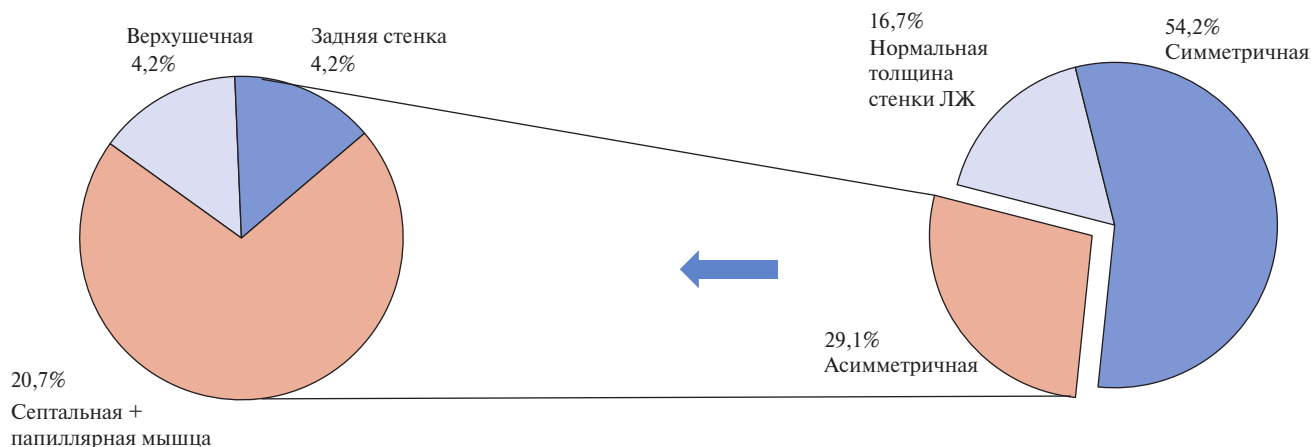


Рис. 3. Утолщение стенки ЛЖ у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.



Рис. 4. Диастолическая функция у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.

Среди 24 пациентов с поражением сердца вследствие болезни Фабри (табл. 2) ХСН была указана в диагнозе у 9 (37,5%) пациентов: ХСН I класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) — у 1 (4,2%), II класса — у 7 (29,2%), III класса — у 1 (4,2%) пациента (рис. 2). Медиана возраста больных с ХСН составила 60 (48; 70) лет, без СН — 44,5 (31,5; 55,8) лет ($p=0,037$).

По данным эхокардиографии у больных Фабри с поражением сердца фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону составила 60 (52,8; 66,8)%. ФВ ЛЖ $>50\%$ выявлена у 21 (87,5%) пациента, ФВ ЛЖ от 40% до 50% — у 4 (16,7%) больных. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составила 16 (12,1; 19) мм, толщина задней стенки ЛЖ — 14 (12; 16) мм. Утолщение стенки ЛЖ отмечено у 20 (83,3%) больных, из них у 14 (58,3%) больных отмечено выраженное утолщение стенки ЛЖ ($\geq 1,5$ см).

У 13 (54,2%) пациентов утолщение стенки ЛЖ было симметричным, у 7 (29,1%) — асимметричным (у 5 (20,7%) — изолированное утолщение МЖП,

у 1 (4,2%) — изолированное утолщение верхушки ЛЖ, у 1 (4,2%) — утолщение нижней и передней стенки ЛЖ (рис. 3)).

Утолщение папиллярных мышц ЛЖ было у 4 (16,7%) пациентов.

Обструкция выводного тракта ЛЖ при пробе Вальсальвы выявлена у 2 (8,3%) пациентов, переднее систолическое движение передней створки митрального клапана (МК) выявлено у 3 (12,5%) пациентов.

У 1 (4,2%) пациента резекция МЖП (миоэктомия) была выполнена в связи с обструкцией выводного тракта ЛЖ. У 5 (20,8%) пациентов отмечено утолщение стенки правого желудочка.

У 16 (66,7%) пациентов при эхокардиографии выявлены изменения клапанного аппарата. У 16 (66,7%) пациентов выявлена митральная регургитация, у 5 (20,8%) — аортальная регургитация, у 7 (29,2%) — легочная регургитация, у 16 (66,7%) — трикуспидальная регургитация. У 1 (4,2%) пациента выявлен митральный стеноз. У 1 (4,2%) пациента выявлен пролапс МК. Утолщение створок МК выявлено у 11 (45,8%) пациентов, утолщение створок аортального клапана — у 12 (50%) пациентов, утолщение створок трикуспидального клапана — у 2 (8,3%) пациентов.

У 3 (12,5%) пациентов наблюдались признаки зернистости миокарда утолщенной МЖП.

Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ выявлен у 4 (16,7%) больных. Неинвазивные признаки легочной гипертензии выявлены у 7 (29,2%) больных, в т.ч. у 5 (20,8%) больных с систолическим давлением легочной артерии <50 мм рт.ст. и у 2 (8,3%) пациентов с систолическим давлением легочной артерии 50-80 мм рт.ст. Перикардиальный выпот выявлен у 3 (12,5%) больных.

Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 11 (45,8%) больных: у 10 (41,7%) — нарушение релаксации, у 1 (4,2%) — псевдонормализация. У 14 (58,3%)

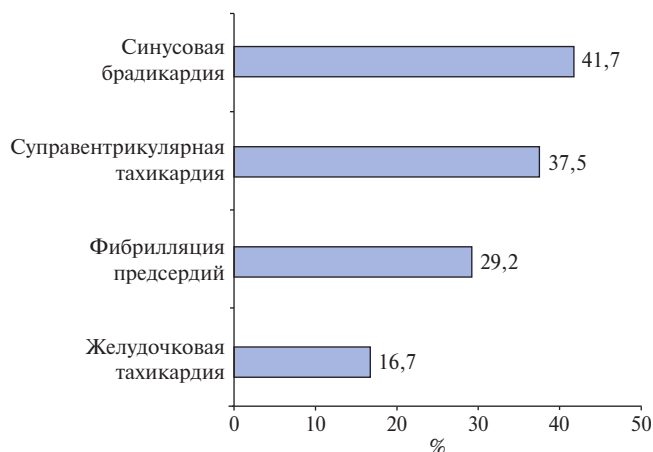


Рис. 5. Аритмии у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.

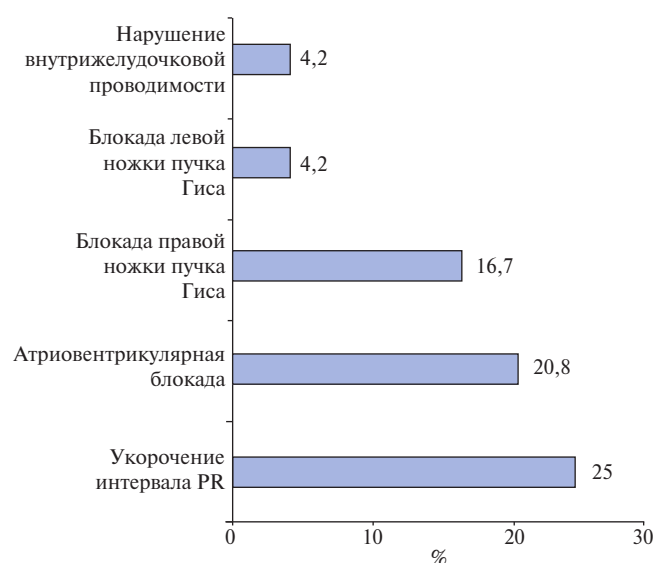


Рис. 6. Нарушения проводимости у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.

пациентов диастолическая функция была нормальной (рис. 4).

При анализе имеющихся ЭКГ вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ выявлены у 10 (41,7%) пациентов, признаков низкого вольтажа комплексов QRS не было выявлено ни у одного пациента.

Псевдоинфарктные патологические зубцы Q выявлены у 3 (12,5%) больных: у 2 (8,3%) — в отведениях нижней стенки ЛЖ, у 1 (4,2%) — в отведениях передней перегородочной стенки ЛЖ, при этом ни у одного пациента не был подтвержден инфаркт миокарда (ИМ). У 7 (29,2%) больных выявлена ФП: у 3 (12,5%) — постоянная форма, у 4 (16,7%) — пароксизмальная. Синусовая брадикардия выявлена у 10 (41,7%) больных. Нестойкая пароксизмальная наджелудочковая тахикардия отмечалась у 9 (37,5%) больных, нестойкая пароксизмальная желудочковая тахикардия — у 4 (16,7%) больных (рис. 5). Синдром слабости синусового узла отмечен у 1 (4,2%) пациента.

Нарушения проводимости выявлены у 13 (54,2%) пациентов: атриовентрикулярная блокада — у 5 (20,8%), в т.ч. у 2 (8,3%) пациентов с атриовентрикулярной блокадой 3 степени, у 2 (8,3%) пациентов — 2 степени, у 1 (4,2%) пациента — 1 степени; блокада правой ножки пучка Гиса — у 4 (16,7%) пациентов; блокада левой ножки пучка Гиса — у 1 (4,2%) пациента; нарушение внутрижелудочковой проводимости — у 1 (4,2%) пациента. У 6 (25%) пациентов отмечено укорочение интервала PQ, при этом у 2 (8,3%) пациентов был синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. У 4 (16,7%) пациентов был имплантирован кардиостимулятор (рис. 6). Причиной имплантации кардиостимулятора стала атриовентрикулярная блокада III степени у 3 (12,5%) пациентов, брадисистолическая постоянная форма ФП у 1 (4,2%) пациента.

Депрессия сегмента ST при 24-ч холтеровском мониторингировании ЭКГ отмечена у 7 (29,2%) пациентов, при этом жалоб на боли за грудиной во время процедуры не было ни у одного пациента.

Обсуждение

Утолщение стенки ЛЖ является одним из наиболее частых и характерных признаков поражения сердца при болезни Фабри, здесь мы рекомендуем использовать термин "утолщение стенки ЛЖ" вместо "гипертрофия ЛЖ" в связи с его патологическим механизмом (инфильтрация глоботриаозилцерамида в кардиомиоциты как основная причина увеличения размеров клеток и стенки сердца). По данным Linhart A, et al., утолщение стенки ЛЖ было обнаружено у половины пациентов мужского пола и одной трети пациентов Фабри женского пола [9], а в нашей когорте оно составило 58,8% (мужчины — 68,2%, женщины — 41,7%). Утолщение стенки ЛЖ обычно бывает симметричным. В нашей когорте среди 20 пациентов с утолщением стенки ЛЖ у 65% наблюдалась симметричная форма.

Обструкция выходного тракта ЛЖ не является редким признаком при болезни Фабри, встречаясь у 28,6% пациентов с асимметричным утолщением стенки ЛЖ в нашей когорте, что затрудняет ее дифференцировку от гипертрофической кардиомиопатии. В случаях, когда заболевание прогрессирует медленно и проявляется в среднем возрасте с изолированными кардиальными симптомами, вероятность ошибочной диагностики как гипертрофической кардиомиопатии или вторичного поражения сердца вследствие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, которые встречаются гораздо чаще, является очень высокой.

Глубокие отрицательные зубцы Т в прекардиальных отведениях ЭКГ у пациентов с болезнью Фабри с утолщением стенки ЛЖ, особенно, в сочетании с атипичной болью в груди, анамнез артериальной гипертензии не редко интерпретируется как ИМ. С другой стороны, болезнь Фабри была предложена в качестве

фактора риска атеросклеротической ишемической болезни сердца как у мужчин, так и у женщин [2]. При болезни Фабри гипертрофия мелких сосудов и отложение Gb3 могут привести к микрососудистой ишемии. Кроме того, болезнь Фабри как сопутствующая патология также усугубляет уже имеющиеся у пациента сердечно-сосудистые риски, такие как гиперлипидемия, гипертония и курение. В нашей когорте среди 20 пациентов с доступными данными анализа липидов крови у 4 (20%) пациентов была гиперлипидемия; чрескожное стентирование коронарных артерий было выполнено у 1 (2,9%) пациента из-за тяжелого стеноза левой и правой коронарных артерий. Однако до сих пор мы не наблюдали ни одного случая ИМ у обследованных нами пациентов.

В связи с аритмиями и нарушениями проводимости больные Фабри могут жаловаться на сердцебиение и обмороки. Сердцебиение было зарегистрировано у 32,4% пациентов Фабри, а обмороки — у 8,8%. Результаты этого исследования подтверждают предыдущие сообщения о высокой частоте предсердных и желудочковых аритмий у пациентов с болезнью Фабри [2, 10].

В нашем исследовании у 25% пациентов имелся укороченный интервал PQ, в т.ч. у 8,3% пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Основной причиной укорочения интервала PR у пациентов Фабри является усиление атриовентрикулярной проводимости, а не присутствие дополнительных путей [2, 11]. Результаты ряда исследований показали, что нормализация интервала PR у пациентов с болезнью Фабри была зафиксирована при использовании ФЗТ [12]. Но когда возникает синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, нельзя исключать существование дополнительных путей. Фактически, были клинические сообщения о существовании дополнительных путей у пациентов Фабри [13].

Инфильтрация сфинголипидов в сердце, приводящая к изменениям структурного, функционального и электрического субстрата, в т.ч. дилатации предсердий, повышению давления наполнения камер сердца, является причиной аритмий, как правило, ФП, частота которых колеблется от 3 до 31% [6, 11]. ФП наблюдалась у 29,2% наших пациентов. Следует отметить, что диастолическая дисфункция была обнаружена даже у пациентов без утолщения стенки ЛЖ, что позволяет предположить, что структурные и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с болезнью Фабри могут быть обусловлены прямой инфильтрацией сфинголипидов в предсердиях [14]. ФП, хотя многое еще предстоит выяснить, является важной причиной инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) при болезни Фабри.

Желудочковая тахикардия, как показали предыдущие исследования, является независимым фактором прогнозирования внезапной смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Система-

тический обзор литературы показал, что 62% смертей пациентов с болезнью Фабри были вызваны внезапной сердечной смертью [15]. Частота желудочковой тахикардии у пациентов Фабри довольно высока и составляет от 13 до 18% в крупных исследованиях [6, 11]. В этом исследовании она была обнаружена у 16% пациентов. Желудочковые аритмии часто выявляют у взрослых пациентов, когда в стенке миокарда развился фиброз, который считается их зоной запуска и поддержания. Раннее выявление желудочковых аритмий и проведение мероприятий по профилактике внезапной смерти в группах риска является жизненной необходимостью для пациентов.

Брадиаритмия, вызванная патологией синусового и атриовентрикулярного узлов, часто встречается при болезни Фабри, ее частота оценивается в 10%, но в реальной практике может быть выше [16]. В исследовании 29 взрослых пациентов с болезнью Фабри частота брадикардии в покое составила 72% [17]. В нашей когорте частота брадикардии составила 41,7%, брадиаритмии, требующие имплантации постоянного кардиостимулятора, — 16,7%.

Факторы риска, связанные с брадиаритмией, включают пожилой возраст, дисфункцию левого предсердия, более низкую частоту сердечных сокращений в покое, удлинение интервала PR и интервала QRS, использование терапии бета-блокаторами [11].

Типичные проявления болезни Фабри также включают ишемический инсульт и ТИА, которые развиваются в молодом возрасте.

По данным 2446 пациентов в реестре Фабри, у 5,6% пациентов инсульт произошел до начала ФЗТ [18]. Среди 34 пациентов с этим заболеванием в нашем исследовании частота инсульта/ТИА, которые в большинстве случаев развивались в возрасте до 50 лет, составила 22,9% (медианная возрастная группа 32,5 года).

Признаки нефропатии, которая также является значимым признаком болезни Фабри, были выявлены у 80% пациентов, что привело к проведению гемодиализа у 14,3% и аллотрансплантации почки у 5,7% пациентов.

Все клинические проявления болезни Фабри неспецифичны, поэтому для подтверждения диагноза необходимы лабораторные и молекулярно-генетические исследования. Для этого заболевания характерны снижение активности α -галактозидазы А и повышение содержания лизо-Gb3 в сухих каплях крови или плазме и наличие патогенной мутации гена *GLA* [1, 3]. При интерпретации результатов лабораторных исследований следует учитывать, что резкое снижение или полное отсутствие активности α -галактозидазы А в сочетании со значительным (в десятки раз) повышением концентрации лизо-Gb3 наблюдается у мужчин с классическим вариантом заболевания, тогда как у женщин и пациентов с атипичной болезнью Фабри активность лизосомальных ферментов может быть в пределах нормы [19].

Наличие мутации гена *GLA* является обязательным критерием диагностики болезни Фабри как у пациентов мужского, так и женского пола [19].

Хотя предыдущие исследования показали, что клиническая картина у пациентов с болезнью Фабри различается в зависимости от пола с предпочтением неврологических и почечных фенотипов у молодых мужчин и позднего сердечно-сосудистого фенотипа у женщин [1].

Однако следует признать, что поражение сердца встречается у обоих полов, и есть случаи, когда у мужчин проявляется поздний сердечно-сосудистый фенотип [1, 20, 21].

Фактически, в нашем исследовании было 27,3% пациентов мужского пола с поздним началом сердечно-сосудистого заболевания после 40 лет. Поэтому при подходе к пациентам с болезнью Фабри обследование и оценка повреждения сердца должны проводиться на ранних стадиях и периодически как у мужчин, так и у женщин.

Поражение сердца при болезни Фабри часто имеет позднее проявление, без явных признаков, что приводит к тому, что значительная часть из них остается недиагностированной в течение длительного времени. В нашем исследовании медиана времени задержки от появления симптомов до постановки диагноза составила 7,5 лет, в частном случае — 53 года. Ошибочные диагнозы и несвоевременная диагностика приводят к прогрессированию необратимых изменений в тканях [2, 10].

Важно проводить скрининг среди пациентов из группы риска, а также важно знать характерные симптомы, тщательно собирать анамнез и информировать врачей о данном заболевании. Таким образом, у пациентов с утолщением стенки ЛЖ неизвестной этиологии целесообразно исключить болезнь Фабри [1, 4]. Семейный скрининг также важен. Подтверждение диагноза у одного нового пациента позволяет нам выявить в среднем 5 пациентов с болезнью Фабри в одной семье [22, 23].

Литература/References

1. Averbuch T, White JA, Fine NM. Anderson-Fabry disease cardiomyopathy: an update on epidemiology, diagnostic approach, management and monitoring strategies. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1152568. doi:10.3389/fcvm.2023.1152568.
2. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4434. doi:10.3390/ijms22094434.
3. Tuttolomondo A, Simonetta I, Riolo R, et al. Pathogenesis and Molecular Mechanisms of Anderson-Fabry Disease and Possible New Molecular Addressed Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10088. doi:10.3390/ijms221810088.
4. Reznik EV, Nguyen TL, Ustyuzhanin DV, et al. "Red flags" of diagnostics of infiltrative diseases of the heart. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1S):5259. (In Russ.) Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и др. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259.
5. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):922-36. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024.
6. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
7. Hasholt L, Ballegaard M, Bundgaard H, et al. The D313Y variant in the *GLA* gene — no evidence of a pathogenic role in Fabry disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017;77(8):617-21. doi:10.1080/00365513.2017.1390782.
8. Al-Dibashi OY, Jacob M, Al-Hassnan Z, et al. Diagnosis of methylmalonic acidemia from dried blood spots by HPLC and intramolecular-excimer fluorescence derivatization. *Clin Chem.* 2005;51(1):235-7. doi:10.1373/clinchem.2004.040022.
9. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1228-35. doi:10.1093/eurheartj/ehm153.
10. Ezgu F, Alpsoy E, Bicik Bahcebasi Z, et al. Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):90. doi:10.1186/s13023-022-02215-x.
11. Roy A, Cumberland MJ, O'Shea C, et al. Arrhythmogenesis in Fabry Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2024;26(6):545-60. doi:10.1007/s11886-024-02053-2.
12. Waldek Stephen. PR Interval and the Response to Enzyme-Replacement Therapy for Fabry's Disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1186-7. doi:10.1056/NEJM200303203481224.
13. Omar AR, Harris L, Cameron DA, et al. P3-110: Wpw and fabry's disease: Evidence for atrioventricular and atriohisian accessory pathway conduction. *Heart Rhythm.* 2006;3:S214. doi:10.1016/j.hrthm.2006.02.642.
14. Pichette M, Serri K, Pagé M, et al. Impaired Left Atrial Function in Fabry Disease: A Longitudinal Speckle-Tracking Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(2):170-79.e2. doi:10.1016/j.echo.2016.10.014.

Ограничения исследования. Ошибки измерения между центрами, где мы собирали данные, неизбежны. Одним из ограничений является вариабельность эхокардиографических измерений, выполненных в разных центрах, что, наряду с косвенными измерениями скорости клубочковой фильтрации, может влиять на результаты. Аналогичным образом, использование обычных измерений артериального давления могло неадекватно оценить влияние гипертонии на массу ЛЖ. Небольшой размер выборки исследования ограничивает оценку корреляции генотипа с повреждением сердца, мы соберем больше данных, чтобы иметь более конкретное представление в будущем.

Заключение

Поражение сердца с утолщением его стенок, ФП, предсердной тахикардией, желудочковой тахикардией, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и поражением мелких сосудов часто встречается у пациентов с болезнью Фабри, что может привести к опасным осложнениям, таким как ХСН, внезапная смерть.

Поражение сердца у пациентов с болезнью Фабри может легко привести к путанице с пациентами с гипертрофической кардиомиопатией и другими инфильтративными заболеваниями сердца. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями неизвестной причины, такими как утолщение стенки ЛЖ и сохраненная ФВ ЛЖ, особенно, при наличии почечных и/или неврологических повреждений до 50 лет, должны проходить скрининг на болезнь Фабри. Пациенты с доказанной болезнью Фабри требуют тщательного обследования сердечно-сосудистой системы для своевременной диагностики и профилактики осложнений.

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

15. Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. EP Eur. 2018;20(F12): f153-61. doi:10.1093/europace/eux261.
16. Vijapurapu R, Roy A, Demetriades P, et al. Systematic review of the incidence and clinical risk predictors of atrial fibrillation and permanent pacemaker implantation for bradycardia in Fabry disease. Open Heart. 2023;10(2): e002316. doi:10.1136/openhrt-2023-002316.
17. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. Intern Med J. 2008;38(6):407-14. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01669.x.
18. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events. Stroke. 2009;40(3):788-94. doi:10.1161/STROKEAHA.108.526293.
19. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, et al. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:551-8. doi:10.2147/TCRM.S247814.
20. Pan X, Ouyang Y, Wang Z, et al. Genotype: A Crucial but Not Unique Factor Affecting the Clinical Phenotypes in Fabry Disease. PLoS ONE. 2016;11(8): e0161330. doi:10.1371/journal.pone.0161330.
21. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2002;105(12):1407-11. doi:10.1161/01.CIR.0000012626.81324.38.
22. Adalsteinsdottir B, Palsson R, Desnick RJ, et al. Fabry Disease in Families With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(4): e001639. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001639.
23. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. Genet Med. 2015;17(5):323-30. doi:10.1038/gim.2014.120.

Приложение. Анализ генов пациентов с болезнью Фабри в нашем регистре. В ходе исследования мы выявили 20 различных мутаций в гене GLA у 34 пациентов с болезнью Фабри. Тестирование проводится разными генетическими диагностическими центрами, поэтому номенклатура мутаций GLA представлена по-разному (*)

Пациент	Пол	Мутация	Поражение сердца
Пациент 1	Мужской	GLA-c801G>A	+
Пациент 2	Мужской	GLA-c801G>A (p.Met267Ile)	+
Пациент 3	Женский	GLA-c781G>T	-
Пациент 4	Мужской	GLA-c758T>C	+
Пациент 5	Мужской	GLA-c782G>T	+
Пациент 6	Мужской	GLA-c644A>G	+
Пациент 7	Мужской	GLA-c617A>G	+
Пациент 8	Мужской	GLA-c128_132 de	+
Пациент 9	Мужской	GLA-c782G>T	-
Пациент 10	Женский	GLA-c188G>A	+
Пациент 11	Женский	GLA-c188G>A	-
Пациент 12	Мужской	GLA-c801G>A	-
Пациент 13	Мужской	GLA-c801G>A	-
Пациент 14	Мужской	GLA-c614C>G	-
Пациент 15	Мужской	GLA-c1287_1288dup	+
Пациент 16	Женский	GLA-c859T>C	+
Пациент 17	Мужской	GLA-c574G>A	+
Пациент 18	Мужской	GLA-c801G>A	-
Пациент 19	Мужской	GLA-c901C>T	+
Пациент 20	Мужской	GLA-c1134T>A	+
Пациент 21	Женский	GLA-c145C>G	+
Пациент 22	Мужской	GLA-c145C>G	+
Пациент 23	Мужской	GLA-c782G>T	+
Пациент 24	Мужской	GLA-c781G>T	+
Пациент 25	Женский	GLA-c237 de A	+
Пациент 26	Мужской	Asn34Ser*	+
Пациент 27	Мужской	Asn34Ser*	+
Пациент 28	Женский	GLA-c614C>G (pP205R)	+
Пациент 29	Мужской	GLA-pGlu283Lys	+
Пациент 30	Мужской	GLA-c614C>G	+
Пациент 31	Женский	GLA-c614C>G	-
Пациент 32	Мужской	GLA-c801G>T	-
Пациент 33	Мужской	GLA-c782G>T	+
Пациент 34	Женский	GLA-c679C>T (pArg227ter)	-

Безопасность догоспитального тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой у 51021 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра

Терещенко С. Н.¹, Багненко С. Ф.², Марков В. А.^{3,4}, Мирошниченко А. Г.^{2,5}, Серебренников И. И.⁶, Крылов С. О.⁷, Лищенко А. Н.⁸, Горбачева С. М.⁹, Кузнецов В. В.¹⁰, Остроумова Л. А.¹¹, Ихаев А. Б.¹², Дупляков Д. В.¹³, Чефранова Ж. Ю.¹⁴, Константинов С. Л.¹⁵, Вышлов Е. В.³, Пономарев Э. А.¹⁶, Рабинович Р. М.¹⁷, Петрушин М. А.¹⁸, Куценко В. А.¹⁹, Колединский А. Г.^{20,21}, Вязова Н. Л.²⁰, Стрябова Г. И.¹⁵, Ускач Т. М.¹, Миннуллин И. П.², Гапонова Н. И.²², Труханова И. Г.²³, Прохасько Л. В.²⁴, Мухин С. И.²⁵, Костылев В. В.²⁶, Краузе О. В.²⁷, Белова Л. П.²⁷, Лесников Е. В.²⁸, Жуков Г. П.²⁹, Прибылов С. А.^{15,30}, Фарсиянц А. В.³¹, Жиров А. В.³², Штегман О. А.³³, Иванов В. Б.³⁴, Тимощенко Е. С.³⁵, Макаров Е. Л.³⁶, Толстой О. А.³⁷, Сачков Д. Ю.³⁸, Карамова И. М.³⁹, Рахматуллин А. Р.⁴⁰, Костокрыз В. Б.⁴¹, Волков Е. С.⁴², Рукосуев Е. В.^{4,43}, Юркин Е. П.⁴⁴, Шахнович Р. М.¹, Явелов И. С.¹⁹, Эрлих А. Д.⁴⁵, Иванов С. В.^{46,47}, Семенов А. М.⁴⁷, Семенов М. П.⁴⁷, Яровая Е. Б.⁴⁸, Маркин С. С.^{46,47}

Цель. Оценить безопасность реперфузионной терапии с использованием неиммуногенной стафилокиназы у широкого круга пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнСТ) в реальной клинической практике на догоспитальном этапе.

Материал и методы. ФРИДОМ-регистр — многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование. В регистр включались пациенты с установленным диагнозом ОИМнСТ, получившие реперфузионную терапию неиммуногенной стафилокиназой (Фортелизин®, ООО «Супраген», Россия) в дозе 15 мг болюсно или болюсно-инфузионно. Критериями безопасности являлись смертность от всех причин в период госпитализации, количество больших кровотечений, а также совокупность основных нежелательных сердечно-сосудистых и церебральных явлений (МАССЕ) — смерть от всех причин, кардиогенный шок, повторный инфаркта миокарда, аритмия, увеличение сердечной недостаточности, ишемический инсульт и внутричерепные кровоизлияния в период госпитализации. Количество и тяжесть кровотечений определялись по классификации BARC. Критерием эффективности реперфузионной терапии являлось восстановление коронарного кровотока по данным электрокардиографии через 90 мин. Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинкской декларации и Правилами надлежащей клинической практики.

Результаты. Мониторинг применения неиммуногенной стафилокиназы при ОИМнСТ с 01.06.2013 по 14.01.2025 охватил 51021 пациента. Средний возраст включенных в регистр пациентов составил 64,5±12,1 лет, 17% пациентов были старше 75 лет. 70% пациентов были мужского пола. 96% пациентов получили тромболизис на догоспитальном этапе. По данным электрокардиографии, реперфузия в течение 90 мин после проведения тромболизиса была достигнута у 74% пациентов. Смертность от всех причин составила 4,2%, из них на догоспитальном этапе — 1,2%, в стационаре — 3,0%. Количество больших кровотечений составило 1,1%, внутричерепных кровоизлияний — 1,1%; количество малых кровотечений — 3,2%. Субанализ пациентов, включенных в период 2019–2025 гг с использованием онлайн-платформы ФРИДОМ-регистр показал, что в 2021 г совокупность основных нежелательных явлений МАССЕ в группе пациентов без реперфузии значимо превышает значения других лет (93% vs 36%, $p < 0,001$), что, вероятно, могло быть обусловлено влиянием пандемии новой коронавирусной инфекции. В свою очередь, показатель МАССЕ в группе пациентов с реперфузией не имел выраженных колебаний по годам и в среднем составлял 16±2% в год.

Заключение. Полученные данные подтвердили высокую безопасность неиммуногенной стафилокиназы в реальной клинической практике у 51021 пациента, установленную ранее в клинических исследованиях.

Ключевые слова: тромболизис, неиммуногенная стафилокиназа, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

Благодарности. Авторы выражают благодарность персоналу медицинских организаций, принявшему участие в сборе данных и включении пациентов в регистр.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Москва; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский го-

сударственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ⁴ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ⁵ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ГБУЗ МО Московская областная Станция скорой медицинской помощи, Красногорск; ⁷ГАУЗ Станция скорой медицинской помощи, Набережные Челны; ⁸ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава России, Краснодар; ⁹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск; ¹⁰Министерство здравоохранения Сахалинской области, Южно-Сахалинск; ¹¹ГБУЗ Тюменской области Станция скорой медицинской помощи, Тюмень; ¹²ГБУ Чеченской Республики Республиканская станция скорой медицинской помощи, Грозный; ¹³ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ¹⁴ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ¹⁵ГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ¹⁶ГБУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; ¹⁷ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; ¹⁸ГБУЗ Тверской области Тверская станция скорой медицинской помощи, Тверь; ¹⁹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ²⁰ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ²¹ГБУЗ МО Сергиево-Посадская больница, Московская область; ²²ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва; ²³ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²⁴ГБУЗ Республики Крым Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи, Симферополь; ²⁵Министерство здравоохранения Тульской области, Тула; ²⁶КГБУЗ Станция скорой медицинской помощи, Владивосток; ²⁷БУ Республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи Минздрава Чувашии, Чебоксары; ²⁸ГКУЗ Пермского края Пермский краевой территориальный центр медицины катастроф, Пермь; ²⁹ГБУЗ Владимирской области Станция скорой медицинской помощи, Владимир; ³⁰ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск; ³¹ГБУЗ Ставропольского края Станция скорой медицинской помощи, Ставрополь; ³²ОГБУЗ Станция скорой медицинской помощи Белгородской области, Белгород; ³³ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ³⁴ГБУЗ Клиническая станция скорой медицинской помощи, Оренбург; ³⁵ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород; ³⁶ГБУЗ Нижегородской области Станция скорой медицинской помощи, Нижний Новгород; ³⁷ГБУЗ Ленинградской области Станция скорой медицинской помощи, Всеволожск; ³⁸ГБУЗ Псковская станция скорой медицинской помощи, Псков; ³⁹ГБУЗ Республики Башкортостан Клиническая больница скорой медицинской помощи, Уфа; ⁴⁰Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа; ⁴¹ФГБУ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк; ⁴²ГБУЗ Луганский республиканский центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, Луганск; ⁴³ОГБУЗ Асиновская районная больница, Асино; ⁴⁴ГБУЗ

Кузбасский Центр медицины катастроф им. проф. И. К. Галеева, Кемерово; ⁴⁵ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁴⁶ФГБУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва; ⁴⁷ООО "СупраГен", Москва; ⁴⁸ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Багненко С. Ф. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Минздрава России, ректор, ORCID: 0000-0002-6380-137X, Марков В. А. — д.м.н., профессор, профессор, в.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5959-2771, Мирошниченко А. Г. — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Северо-Западного федерального округа, г.н.с. отдела скорой медицинской помощи, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Серебренников И. И. — к.м.н., главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Московской области, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-5969-2617, Крылов С. О. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Приволжского федерального округа, главный врач, ORCID: нет, Лищенко А. Н. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Южного федерального округа, зав. отделением скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Горбачева С. М. — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Сибирского федерального округа, зам. директора по учебной работе, зав. кафедрой скорой медицинской помощи и медицины катастроф, ORCID: 0000-0003-3235-0374, Кузнецов В. В. — к.м.н., главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Дальневосточного федерального округа, министр, ORCID: 0000-0001-5320-5876, Остроумова Л. А. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Уральского федерального округа, главный врач, ORCID: нет, Ихаев А. Б. — к.м.н., главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Северо-Кавказского федерального округа, главный врач, ORCID: 0009-0007-4578-0572, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Константинов С. Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Вышков Е. В. — д.м.н., профессор, кардиолог, ORCID: 0000-0003-1536-9313, Пономарев Э. А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-8391-6193, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Петрушин М. А. — главный врач, ORCID: нет, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Колединский А. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, рентгеноваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0001-5112-3068, Вязова Н. Л. — ассистент кафедры кардиологии, рентгеноваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0002-3525-3951, Стрябкова Г. И. — кардиолог, ORCID: 0009-0000-4685-1802, Ускач Т. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Миннуллин И. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, г.н.с. отдела скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-2617-6410, Галенова Н. И. — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, главный внештатный специалист по терапии, ORCID: 0000-0003-4274-6401, Труханова И. Г. — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Самарской области, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Прохаско Л. В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Республики Крым, зав., ORCID: нет, Мухин С. И. — министр, ORCID: нет, Костылев В. В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Приморского края, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Краузе О. В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Чувашской Республики — Чувашии, главный врач, ORCID: нет, Белова Л. П. — зам. главного врача по медицинской части,

ORCID: нет, Лесников Е. В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Пермского края, директор, ORCID: нет, Жуков Г. П. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Владимирской области, главный врач, ORCID: нет, Прибылов С. А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, зав. кафедрой внутренних болезней института непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-2913-493X, Фарсиянц А. В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Ставропольского края, главный врач, ORCID: нет, Жиров А. В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Белгородской области, главный врач, ORCID: нет, Штегман О. А. — д.м.н., доцент, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Красноярского края, зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи, ORCID: 0000-0001-5913-7333, Иванов В. Б. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Оренбургской области, главный врач, ORCID: нет, Тимошенко Е. С. — к.м.н., зав. городским кардиологическим диспансером, ORCID: 0000-0003-2132-6467, Макаров Е. Л. — зав. дистанционным консультативным центром, ORCID: нет, Толстой О. А. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Ленинградской области, главный врач, ORCID: нет, Сачков Д. Ю. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Псковской области, главный врач, ORCID: нет, Карамова И. М. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-8594-737X, Рахматуллин А. Р. — к.м.н., доцент кафедры неврологии; министр, ORCID: 0000-0002-8342-3943, Костогрыз В. Б. — кардиолог, ORCID: 0000-0003-4767-3678, Волков Е. С. — директор, ORCID: нет, Рукоусев Е. В. — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии; заместитель главного врача, ORCID: нет, Юркин Е. П. — к.м.н., зам. по медицинской части, ORCID: 0000-0001-8569-6657, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Явелов И. С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Иванов С. В. — к.б.н., специалист по клиническим исследованиям; с.н.с., ORCID: 0000-0003-0438-9108, Семенов А. М. — к.э.н., доцент, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-1247-4978, Семенов М. П. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-6877-4817, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Маркин С. С. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ssmarkin2153@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ОИМnST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, nЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, РФ — Российская Федерация, CH — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, BARC — Bleeding Academic Research Consortium (шкала оценки кровотечений), COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, MACCE — major adverse cardiovascular cerebral events (совокупность основных неблагоприятных сердечно-сосудистых и церебральных явлений), TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction (тромболитическая терапия инфаркта миокарда).

Рукопись получена 20.03.2025

Рецензия получена 14.04.2025

Принята к публикации 21.04.2025



Для цитирования: Терещенко С. Н., Багненко С. Ф., Марков В. А., Мирошниченко А. Г., Серебренников И. И., Крылов С. О., Лищенко А. Н., Горбачева С. М., Кузнецов В. В., Остроумова Л. А., Ихаев А. Б., Дупляков Д. В., Чефранова Ж. Ю., Константинов С. Л., Вышков Е. В., Пономарев Э. А., Рабинович Р. М., Петрушин М. А., Куценко В. А., Колединский А. Г., Вязова Н. Л., Стрябкова Г. И., Ускач Т. М., Миннуллин И. П., Галенова Н. И., Труханова И. Г., Прохаско Л. В., Мухин С. И., Костылев В. В., Краузе О. В., Белова Л. П., Лесников Е. В., Жуков Г. П., Прибылов С. А., Фарсиянц А. В., Жиров А. В.,

Штегман О.А., Иванов В.Б., Тимошенко Е.С., Макаров Е.Л., Толстой О.А., Сачков Д.Ю., Карамова И.М., Рахматуллин А.Р., Костогрыз В.Б., Волков Е.С., Рукосуев Е.В., Юркин Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Эрлих А.Д., Иванов С.В., Семенов А.М., Семенов М.П., Яровая Е.Б., Маркин С.С.

Безопасность догоспитального тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой у 51021 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6355. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6355. EDN: OURTRX

Safety of prehospital thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in 51021 patients with ST-elevation myocardial infarction: data from the FRIDOM-registry

Tereshchenko S.N.¹, Bagnenko S.F.², Markov V.A.^{3,4}, Miroshnichenko A.G.^{2,5}, Serebrennikov I.I.⁶, Krylov S.O.⁷, Lishchenko A.N.⁸, Gorbacheva S.M.⁹, Kuznetsov V.V.¹⁰, Ostroumova L.A.¹¹, Ikhaev A.B.¹², Duplyakov D.V.¹³, Chefranova Zh.Yu.¹⁴, Konstantinov S.L.¹⁵, Vyshlov E.V.³, Ponomarev E.A.¹⁶, Rabinovich R.M.¹⁷, Petrushin M.A.¹⁸, Kutsenko V.A.¹⁹, Koledinsky A.G.^{20,21}, Vyazova N.L.²⁰, Stryabkova G.I.¹⁵, Uskach T.M.¹, Minnullin I.P.², Gaponova N.I.²², Trukhanova I.G.²³, Prokhasko L.V.²⁴, Mukhin S.I.²⁵, Kostylev V.V.²⁶, Krause O.V.²⁷, Belova L.P.²⁷, Lesnikov E.V.²⁸, Zhukov G.P.²⁹, Pribylov S.A.^{15,30}, Farsiyants A.V.³¹, Zhirov A.V.³², Shtegman O.A.³³, Ivanov V.B.³⁴, Timoshchenko E.S.³⁵, Makarov E.L.³⁶, Tolstoy O.A.³⁷, Sachkov D.Yu.³⁸, Karamova I.M.³⁹, Rakhmatullin A.R.⁴⁰, Kostogryz V.B.⁴¹, Volkov E.S.⁴², Rukosuev E.V.^{4,43}, Yurkin E.P.⁴⁴, Shakhnovich R.M.¹, Yavelov I.S.¹⁹, Erlikh A.D.⁴⁵, Ivanov S.V.^{46,47}, Semenov A.M.⁴⁷, Semenov M.P.⁴⁷, Yarovaya E.B.⁴⁸, Markin S.S.^{46,47}

Aim. To evaluate real-world data on the safety of reperfusion therapy using non-immunogenic staphylokinase in a wide range of patients with STEMI at the prehospital stage.

Material and methods. FRIDOM-registry is a multicenter prospective non-interventional observational study. The registry included patients with an established diagnosis of STEMI who received reperfusion therapy with non-immunogenic staphylokinase (Fortelyzin®, ООО SupraGene, Russia) at a dose of 15 mg bolus or bolus-infusion. The safety criteria were all-cause in-hospital mortality, major bleeding rate, and a combination of major adverse cardiac and cerebral events (MACCE) — all-cause death, cardiogenic shock, recurrent myocardial infarction, arrhythmia, heart failure deterioration, ischemic stroke, and intracranial hemorrhage during hospitalization. The rate and severity of bleedings were determined according to the BARC classification. The criterion for the effectiveness of reperfusion therapy was the coronary flow restoration according to electrocardiographic (ECG) data after 90 minutes. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

Results. Monitoring the use of non-immunogenic staphylokinase in STEMI from June 1, 2013 to January 14, 2025 covered 51021 patients. The mean age of patients included in the registry was 64.5±12.1 years; 17% of patients aged over 75 years; 70% of patients were male. A total of 96% of patients received thrombolysis at the prehospital stage. According to ECG, reperfusion within 90 minutes after thrombolysis was achieved in 74% of patients. All-cause mortality was 4.2%, of which 1.2% at the prehospital and 3.0% in the hospital stage. The major bleeding rate was 1.1%, intracranial hemorrhages — 1.1%; the minor bleeding rate was 3.2%. A subanalysis of patients included in the period 2019-2025 using the online platform FRIDOM-registry showed that in 2021 the MACCE rate in the group of patients without reperfusion significantly exceeded the values of other years (93% vs 36%, $p<0.001$), which could probably be due to the impact of the COVID-19 pandemic. In turn, the MACCE rate in the group of patients with reperfusion did not have significant fluctuations over the years and averaged 16±2% per year.

Conclusion. The real-world data obtained confirmed the high safety of non-immunogenic staphylokinase in 51021 patients, established earlier in clinical trials.

Keywords: thrombolysis, non-immunogenic staphylokinase, STEMI.

Relationships and Activities. The work was carried out within the long-term (2021-2030) Fundamental Research Program in the Russian Federation (№ 122030100170-5).

Acknowledgements. The authors would like to thank the staff of medical organizations who participated in the collection of data and the inclusion of patients in the registry.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ³Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ⁴Siberian State Medical University, Tomsk; ⁵Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁶Moscow Regional Ambulance Station, Krasnogorsk; ⁷Naberezhnye Chelny

Ambulance Station, Naberezhnye Chelny; ⁸Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ⁹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; ¹⁰Ministry of Health of the Sakhalin Region, Yuzhno-Sakhalinsk; ¹¹Tyumen Region Ambulance Station, Tyumen; ¹²Republican Ambulance Station of the Chechen Republic, Grozny; ¹³Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ¹⁴Belgorod National Research University, Belgorod; ¹⁵St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ¹⁶City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 25, Volgograd; ¹⁷Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ¹⁸Tver Ambulance Station, Tver; ¹⁹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²⁰Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²¹Sergiyev Posad Hospital, Moscow Region; ²²Russian University of Medicine, Moscow; ²³Samara State Medical University, Samara; ²⁴Crimean Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Simferopol; ²⁵Ministry of Health of the Tula Region, Tula; ²⁶Vladivostok Ambulance Station, Vladivostok; ²⁷Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Cheboksary; ²⁸Perm Krai Center for Disaster Medicine, Perm; ²⁹Vladimir Ambulance Station, Vladimir; ³⁰Kursk State Medical University, Kursk; ³¹Stavropol Ambulance Station, Stavropol; ³²Belgorod Region Ambulance Station, Belgorod; ³³Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ³⁴Orenburg Ambulance Station, Orenburg; ³⁵City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod; ³⁶Nizhny Novgorod Ambulance Station, Nizhny Novgorod; ³⁷Vsevolozhsk Ambulance Station, Vsevolozhsk; ³⁸Pskov Ambulance Station, Pskov; ³⁹Republic of Bashkortostan Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Ufa; ⁴⁰Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa; ⁴¹V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk; ⁴²Lugansk Republican Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Lugansk; ⁴³Asino District Hospital, Asino; ⁴⁴I.K. Galeev Kuzbass Center for Disaster Medicine, Kemerovo; ⁴⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴⁶Orehovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; ⁴⁷ООО SupraGen, Moscow; ⁴⁸Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Bagnenko S.F. ORCID: 0000-0002-6380-137X, Markov V.A. ORCID: 0000-0002-5959-2771, Miroshnichenko A.G. ORCID: none, Serebrennikov I.I. ORCID: 0000-0002-5969-2617, Krylov S.O. ORCID: none, Lishchenko A.N. ORCID: none, Gorbacheva S.M. ORCID: 0000-0003-3235-0374, Kuznetsov V.V. ORCID: 0000-0001-5320-5876, Ostroumova L.A. ORCID: none, Ikhaev A.B. ORCID: 0009-0007-4578-0572, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Chefranova Zh.Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Konstantinov S.L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Vyshlov E.V. ORCID: 0000-0003-1536-9313, Ponomarev E.A. ORCID: 0000-0001-8391-6193, Rabinovich R.M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Petrushin M.A. ORCID: none, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Koledinsky A.G. ORCID: 0000-0001-5112-3068, Vyazova N.L. ORCID: 0000-0002-3525-3951, Stryabkova G.I. ORCID: 0009-0000-4685-1802, Uskach T.M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Minnullin I.P. ORCID: 0000-0003-2617-6410, Gaponova N.I. ORCID: 0000-0003-4274-6401, Trukhanova I.G. ORCID: none, Prokhasko L.V. ORCID: none,

Mukhin S. I. ORCID: none, Kostylev V. V. ORCID: none, Krause O. V. ORCID: none, Belova L. P. ORCID: none, Lesnikov E. V. ORCID: none, Zhukov G. P. ORCID: none, Pribylov S. A. ORCID: 0000-0002-2913-493X, Farsiyan A. V. ORCID: none, Zhirov A. V. ORCID: none, Shtegman O. A. ORCID: 0000-0001-5913-7333, Ivanov V. B. ORCID: none, Timoshchenko E. S. ORCID: 0000-0003-2132-6467, Makarov E. L. ORCID: none, Tolstoy O. A. ORCID: none, Sachkov D. Yu. ORCID: none, Karamova I. M. ORCID: 0000-0002-8594-737X, Rakhmatullin A. R. ORCID: 0000-0002-8342-3943, Kostogryz V. B. ORCID: 0000-0003-4767-3678, Volkov E. S. ORCID: none, Rukosuev E. V. ORCID: none, Yurkin E. P. ORCID: 0000-0001-8569-6657, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0003-0438-9108, Semenov A. M. ORCID: 0000-0003-1247-4978, Semenov M. P. ORCID: 0000-0002-6877-4817, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Markin S. S.* ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Corresponding author:
ssmarkin2153@mail.ru

Received: 20.03.2025 Revision Received: 14.04.2025 Accepted: 21.04.2025

For citation: Tereshchenko S. N., Bagnenko S. F., Markov V. A., Miroshnichenko A. G., Serebrennikov I. I., Krylov S. O., Lishchenko A. N., Gorbacheva S. M., Kuznetsov V. V., Ostroumova L. A., Ikhaev A. B., Duplyakov D. V., Chefranova Zh. Yu., Konstantinov S. L., Vyshlov E. V., Ponomarev E. A., Rabinovich R. M., Petrushin M. A., Kutsenko V. A., Koledinsky A. G., Vyazova N. L., Stryabkova G. I., Uskach T. M., Minnullin I. P., Gaponova N. I., Trukhanova I. G., Prokhasko L. V., Mukhin S. I., Kostylev V. V., Krause O. V., Belova L. P., Lesnikov E. V., Zhukov G. P., Pribylov S. A., Farsiyan A. V., Zhirov A. V., Shtegman O. A., Ivanov V. B., Timoshchenko E. S., Makarov E. L., Tolstoy O. A., Sachkov D. Yu., Karamova I. M., Rakhmatullin A. R., Kostogryz V. B., Volkov E. S., Rukosuev E. V., Yurkin E. P., Shakhnovich R. M., Yavelov I. S., Erlikh A. D., Ivanov S. V., Semenov A. M., Semenov M. P., Yarovaya E. B., Markin S. S. Safety of prehospital thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in 51021 patients with ST-elevation myocardial infarction: data from the FRIDOM-registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6355. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6355. EDN: OURTRX

Ключевые моменты

- Неиммуногенная стафилокиназа — фибрин-селективный тромболитик, применяемый для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с 2012г. Мониторинг безопасности и эффективности применения неиммуногенной стафилокиназы охватил >51 тыс. пациентов.
- Установлено, что количество пациентов с реперфузией, а также уровень смертности от всех причин (4,2%) и больших кровотечений (1,1%) при применении неиммуногенной стафилокиназы во ФРИДОМ-регистре сопоставим с данными предшествующих клинических и наблюдательных исследований.
- Выявлено существенное превышение уровня смертности и числа больших кровотечений в 2021г у пациентов без реперфузии на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции.

Key messages

- Non-immunogenic staphylokinase is a fibrin-selective thrombolytic agent used to treat STEMI since 2012. Monitoring the safety and efficacy of non-immunogenic staphylokinase covered more than 51 thousand patients.
- The number of patients with reperfusion, as well as all-cause mortality (4,2%) and major bleeding (1,1%) rates when using non-immunogenic staphylokinase in the FRIDOM-registry are comparable with data from previous clinical and observational studies.
- A significant increase in mortality and major bleeding rates in 2021 was revealed in patients without reperfusion during the COVID-19 pandemic.

Среди болезней системы кровообращения инфаркт миокарда (ИМ) по-прежнему занимает лидирующее место в структуре причин смертности в Российской Федерации¹. Стандартом лечения острого ИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) является первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ): его превосходство по эффективности и безопасности над другими стратегиями реперфузии было доказано в ряде исследований [1-4]. Однако первостепенное значение при оказании помощи пациентам с ОИМпСТ имеет время до восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии: преимущество чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) перед тромболитической терапией (ТЛТ)

сохраняется лишь в первые 120 мин от момента постановки диагноза до введения проводника в инфаркт-связанную артерию [5]. Данная закономерность была подтверждена результатами одного из самых больших регистров ИМ NRMI (National Registry of Myocardial Infarction), включающего данные 192509 пациентов из 645 стационаров [6].

Несмотря на то, что количество сосудистых центров, оснащенных ангиографическими отделениями, прогрессивно увеличивается с каждым годом, обширные территории России, наличие множества отдаленных и труднодоступных населенных пунктов не позволяет в ряде случаев своевременно доставить пациента в "инвазивный" стационар. При невозможности выполнения пЧКВ в установленные сроки единственным альтернативным методом реперфузии миокарда у пациентов ОИМпСТ в настоящее время продолжает оставаться ТЛТ с последующим плановым или спасительным ЧКВ, так называемая фармакоинвазивная стратегия [7]. Догоспитальный тромболизис существенно улучшает результаты лечения:

¹ Здоровоохранение в России. 2023: Стат. сб. Росстат. 2023. 179 с.

сокращение времени начала ТЛТ на 1 ч приводит к снижению смертности на 17% [8].

В 2012г Минздрав России зарегистрировал оригинальный тромболитический препарат Фортелизин® (МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, производитель ООО "СупраГен") для лечения пациентов с ОИМпСТ. Стафилокиназа является уникальным тромболитическим препаратом с высокой биологической активностью и фибринолитическими свойствами [9]. Являясь активатором пламиногена, стафилокиназа реагирует с минимальным содержанием пламиногена и пламина (3 ppm), локализованном на тромбе, образуя комплекс пламиноген-пламин-стафилокиназа, обладающий выраженной фибринолитической активностью. Одновременно образующийся пламин усиливает фибринолитическую активность стафилокиназы, а его избыток быстро инактивируется α_2 -антипламином. При ингибировании комплекса пламин-стафилокиназа α_2 -антипламином высвобождается активная молекула стафилокиназы для последующих рециклов. Рециркуляция стафилокиназы позволяет снизить применяемую в клинических условиях дозу по сравнению с тканевыми активаторами пламиногена, и делает ее независимой от массы тела пациента [10].

Ингибирование комплекса пламин-стафилокиназа в плазме происходит более чем в 100 раз быстрее, чем в тромбе, что делает стафилокиназу высокоселективной к фибрину и предотвращает системное образование пламина из пламиногена [11]. Таким образом, риск кровотечений при использовании стафилокиназы ниже, чем при использовании других неселективных к фибрину тромболитиков. Расширенный кинетический анализ реакции стафилокиназы с пламином показал, что ее каталитическая активность в 1000 раз выше, чем у алтеплазы [12].

Неиммуногенная стафилокиназа — это модифицированная рекомбинантная стафилокиназа с выполненной заменой аминокислот Lys₇₄, Glu₇₅ и Arg₇₇ на аланин. Установлено, что фибринолитическая активность неиммуногенной стафилокиназы на 40% выше, чем у молекулы нативной стафилокиназы [13]. Неиммуногенная стафилокиназа не приводит к образованию антистафилокиназных антител, способных полностью нейтрализовать ее действие при повторном введении [14].

В многоцентровом клиническом исследовании ФРИДОМ1 неиммуногенная стафилокиназа изучалась у пациентов с ОИМпСТ в сравнении с тенектеплазой. Были получены сопоставимые результаты восстановления коронарного кровотока по данным электрокардиографии (ЭКГ) и TIMI критериям [15, 16].

Оценка безопасности и эффективности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМпСТ

в реальной клинической практике ранее была представлена в ряде наблюдательных исследований и клинических случаев [17-23]. Целью настоящего регистра являлась оценка безопасности реперфузионной терапии с использованием неиммуногенной стафилокиназы у широкого круга пациентов с ОИМпСТ в реальной клинической практике на догоспитальном этапе.

Материал и методы

ФРИДОМ-регистр — многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование.

Описание регистра. Мониторинг безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМпСТ в реальной клинической практике ведется непрерывно с июня 2013г. С 01.06.2019 введена в работу интернет-платформа для онлайн внесения данных о пациентах и их обработки. Врачи-исследователи в профильных медицинских организациях (областные, республиканские, городские, районные клинические больницы, станции скорой медицинской помощи, территориальные центры медицины катастроф), назначаемые региональными координаторами исследования, главными специалистами по скорой медицинской помощи субъектов Российской Федерации (РФ), заполняли регистрационную форму, используя специальный логин и пароль. Стартовая страница позволяет исследователю добавить нового пациента, который получает идентификационный номер для последующего ввода дополнительных данных. Для включения в регистр все вводимые исходные данные должны были быть подтверждены исследователем. После заполнения карты пациента и сохранения данных она блокируется, и исследователь не имеет возможности исправлять данные.

В регистр последовательно включаются все пациенты с установленным диагнозом ОИМпСТ на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов [24], получившие реперфузионную терапию неиммуногенной стафилокиназой (Фортелизин®, ООО "СупраГен", Россия) в дозе 15 мг болюсно или болюсно-инфузионно. Пациенты, имевшие противопоказания к назначению неиммуногенной стафилокиназы в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, в дальнейшем были исключены из анализа.

ФРИДОМ-регистр был сосредоточен на сборе временных интервалов (времени от начала симптомов до медицинского контакта и выполнения тромболитизиса), демографических данных пациентов, локализации инфаркта, классе сердечной недостаточности (СН) по Killip, подтверждении диагноза по данным ЭКГ, наличии у пациентов абсолютных и относительных противопоказаний, способе введения препарата. Критерием

Таблица 1

Основные характеристики пациентов, принявших участие в мониторинге применения неиммуногенной стафилокиназы при ОИМпСТ с 2013 по 2025гг

Показатель	Пациенты, которым был проведен тромболизис неиммуногенной стафилокиназой (n=51021)
Мужчины	35459 (70%)
Женщины	15562 (30%)
Возраст, лет	64,5±12,1
Пациентов старше 75 лет	8673 (17%)
Догоспитальный тромболизис	49031 (96%)
Госпитальный тромболизис	1990 (4%)
Изолированная ТЛТ	16888 (33%)
Фармакоинвазивная стратегия	34133 (67%)
Медиана времени от симптомов до первого медицинского контакта, мин	220 (60-620)
Медиана времени от первого медицинского контакта до ТЛТ, мин	15 (5-25)
Оценка эффективности	
Признаки реперфузии по данным ЭКГ через 90 мин	37806 (74%)
Оценка безопасности	
Смертность на догоспитальном этапе	612 (1,2%)
Госпитальная летальность	1531 (3,0%)
Смертность от всех причин	2143 (4,2%)
Большие кровотечения (BARC 3, 5)	561 (1,1%)
Внутричерепные кровоизлияния	547 (1,1%)
Переливание крови	496 (1,0%)
Малые кровотечения (BARC 1, 2)	1633 (3,2%)

Примечание: данные представлены как n (%), M±SD или Med [Q1; Q3].

Сокращения: ТЛТ — тромболитическая терапия, ЭКГ — электрокардиограмма, BARC — шкала оценки кровотечений (Bleeding Academic Research Consortium).

безопасности реперфузионной терапии являлась совокупность основных нежелательных сердечно-сосудистых и церебральных явлений (МАССЕ, major adverse cardiovascular cerebral events) — смерть от всех причин, кардиогенный шок, повторный ИМ, аритмия, увеличение СН, ишемический инсульт и внутричерепные кровоизлияния — в период госпитализации. Количество и тяжесть кровотечений определялись по классификации BARC [25]. Критерием эффективности реперфузионной терапии являлось восстановление коронарного кровотока по данным ЭКГ через 90 мин.

Соблюдение этических норм. ФРИДОМ-регистр был разработан на основе ведущих российских и международных регистров [26, 27]. Исследование проводится в соответствии с нормами Хельсинкской декларации и Правилами надлежащей клинической практики.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием среды статистического анализа R (версия 4.2). Непрерывные переменные описаны средним и стандартным отклонением (M±SD) или медианой и квартилями (Med [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами. Для сравнения непрерывных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, для сравнения категориальных переменных использовался двусторонний точный тест

Фишера. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030гг) (№ 122030100170-5).

Результаты

В период с 01.06.2013 по 14.01.2025 в регистр было включено >51 тыс. пациентов с ОИМпСТ, которым был проведен тромболизис неиммуногенной стафилокиназой в дозе 15 мг внутривенно болюсно или болюсно-инфузионно.

Средний возраст включенных в регистр пациентов составил 64,5±12,1 лет, 17% (8673/51021) пациентов были старше 75 лет. Мужского пола были 70% (35459/51021) пациентов. Медиана времени от появления первых симптомов до проведения ТЛТ составила 220 (60-620) мин. Основные характеристики пациентов, принявших участие в мониторинге применения неиммуногенной стафилокиназы при ОИМпСТ, представлены в таблице 1.

96% (49031/51021) пациентов получили тромболизис неиммуногенной стафилокиназой на догоспитальном этапе.

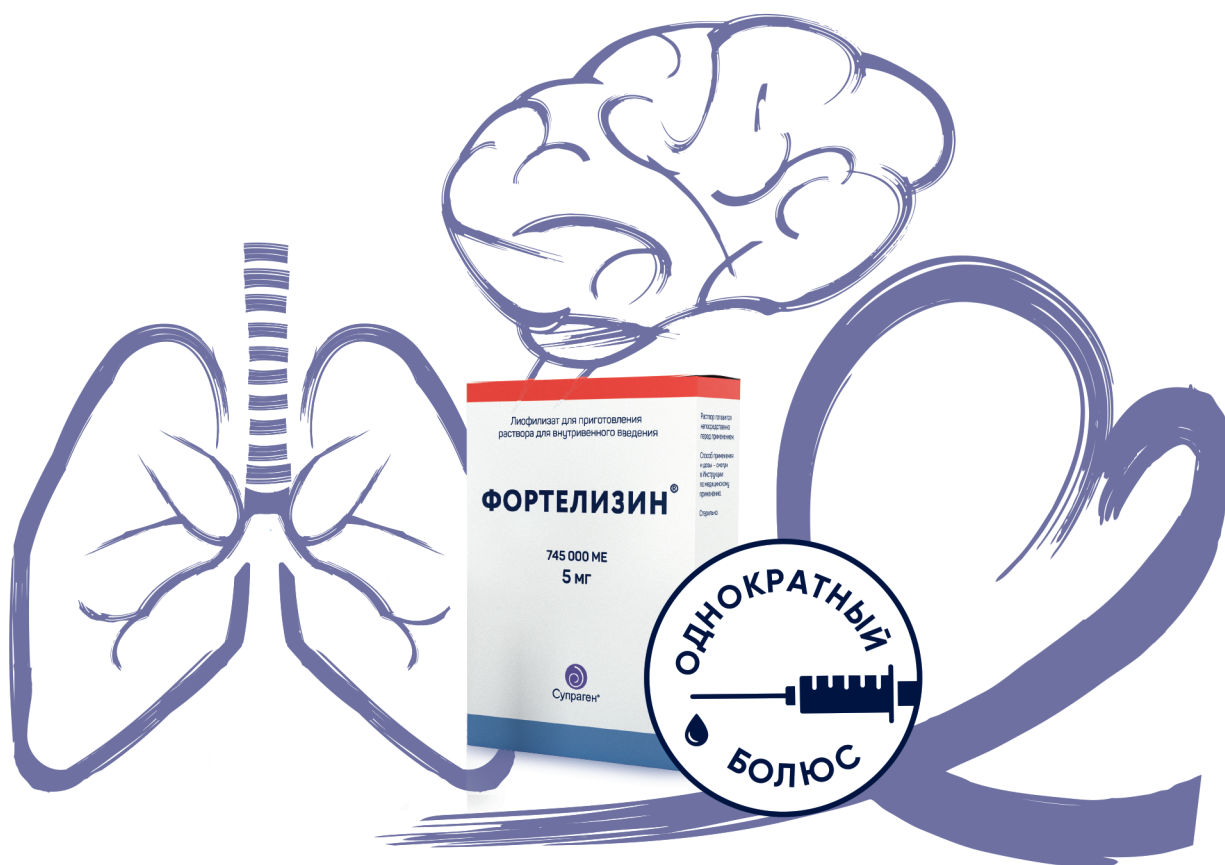
По данным ЭКГ, реперфузия в течение 90 мин после проведения тромболизиса была достигнута у 74% (37806/51021) пациентов. У 33% (16888/51021) была

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ▶ ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ▶ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ▶ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ




Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

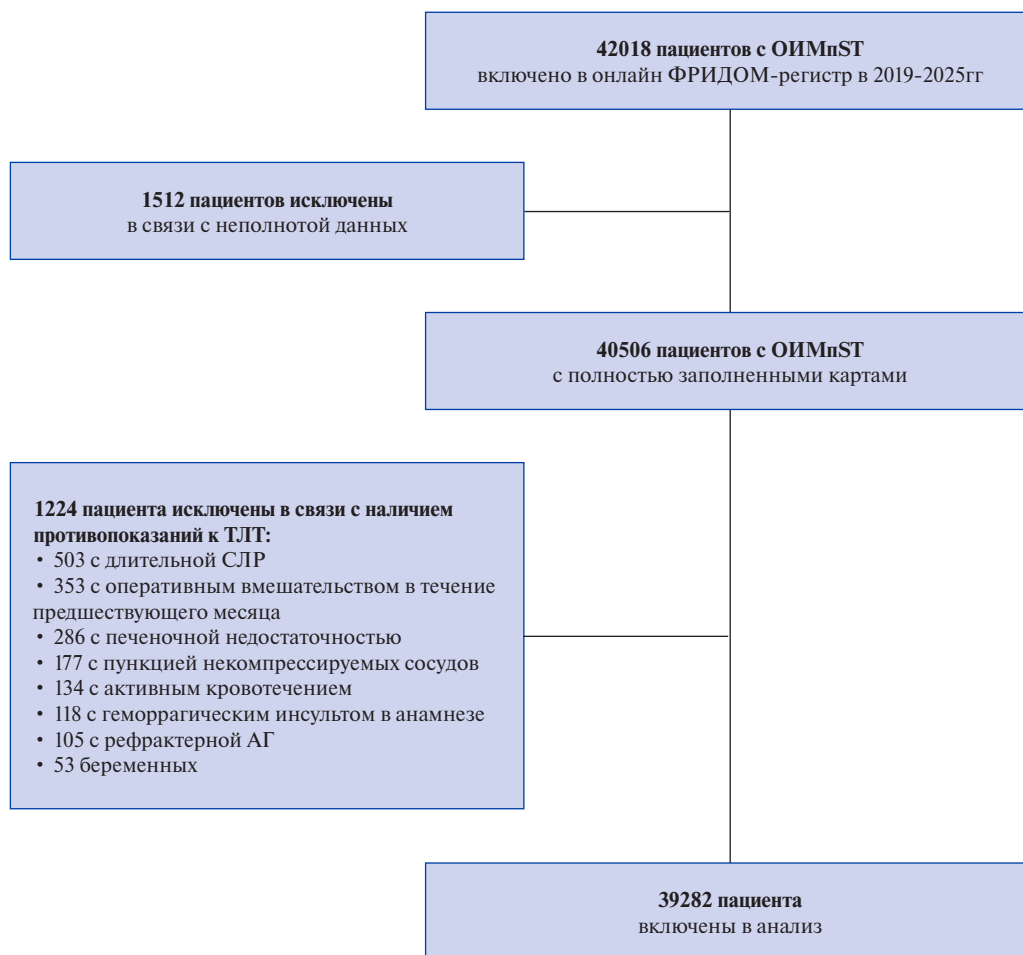


Рис. 1. Схема исследования.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ТЛТ — тромболитическая терапия.

проведена изолированная ТЛТ, у 67% (34133/51021) — фармакоинвазивная стратегия.

Смертность от всех причин составила 4,2% (2143/51021), из них на догоспитальном этапе — 1,2% (612/51021), в стационаре — 3,0% (1531/51021).

Количество больших кровотечений составило 1,1% (561/51021), внутримозговых кровоизлияний — 1,1% (547/51021). Количество малых кровотечений составило 3,2% (1633/51021).

На следующем этапе был проведен субанализ популяции пациентов, включенных в регистр в период с 01.06.2019 по 14.01.2025 после внедрения онлайн-платформы ФРИДОМ-регистр. После исключения из анализа 1512 пациентов с недостающими данными и 1224 пациентов, имевших противопоказания к проведению тромболитической терапии, 39282 пациента составили популяцию настоящего исследования (рис. 1).

В исследовании приняли участие 487 медицинских организаций в 72 субъектах РФ восьми федеральных округов. Медиана количества пациентов, включен-

ных в одном центре, составила 30 (10-78) человек. 6 медицинских организаций включили в регистр более тысячи пациентов; 104 организации — более ста пациентов; 116 организаций — менее десяти пациентов. Медиана количества пациентов, включенных в одном субъекте РФ, составила 289 (105-823) человек. Наибольшее количество пациентов было включено в Краснодарском крае (3144), Нижегородской области (2567) и Республике Башкортостан (2368). 17 субъектов РФ включили в регистр более тысячи пациентов.

68% (26788/39282) были мужчинами, средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 11,2$ лет; 16% (6180/39282) были старше 75 лет (табл. 2). Медиана времени от возникновения симптомов инфаркта до первого медицинского контакта составила 207 (60-570) мин; медиана времени от первого медицинского контакта до ТЛТ — 15 (5-25) мин.

У 46% (17899/39282) пациентов был передний инфаркт, у 51% (20113/39282) — нижний инфаркт, 3% (1270/39282) пациентов — другой.

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов с ОИМнСТ с 2019 по 2025гг

Показатель	Все пациенты (n=39282)	Пациенты с реперфузией (n=27132) (1)	Пациенты без реперфузии (n=12150) (2)	p 1 vs 2
Мужчины	26788 (68%)	18669 (69%)	8119 (67%)	0,99
Женщины	12494 (32%)	8463 (31%)	4031 (33%)	0,99
Возраст, лет	63,5±11,2	63,2±11,1	64,0±11,4	0,95
Пациентов старше 75 лет	6180 (16%)	4033 (15%)	2147 (18%)	0,96
Догоспитальный тромболизис	36355 (93%)	25268 (93%)	11087 (91%)	0,93
Госпитальный тромболизис	2927 (7%)	1864 (7%)	1063 (9%)	0,93
Медиана времени от симптомов до первого медицинского контакта, мин	207 (60-570)	209 (55-555)	205 (60-580)	0,82
Медиана времени от первого медицинского контакта до ТЛТ, мин	15 (5-25)	15 (5-25)	17 (5-30)	0,92
Локализация инфаркта				
Передний инфаркт	17899 (46%)	12282 (45%)	5617 (46%)	0,94
Нижний инфаркт	20113 (51%)	13875 (51%)	6238 (51%)	1,00
Другой	1270 (3%)	975 (4%)	295 (3%)	0,94
Класс СН по Killip				
I класс	33698 (86%)	23214 (86%)	10484 (86%)	1,00
II класс	3680 (9%)	2495 (9%)	1185 (10%)	0,82
III класс	1166 (3%)	820 (3%)	346 (3%)	0,98
IV класс	738 (2%)	603 (2%)	135 (1%)	0,82
Выполнение ЧКВ	17063 (43%)	12923 (48%)	4140 (34%)	0,12

Примечание: данные представлены как n (%), M±SD или Med [Q1; Q3].

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Оценка безопасности и эффективности реперфузионной терапии у пациентов с ОИМнСТ с 2019 по 2025гг

Показатель	Все пациенты (n=39282)	Пациенты с реперфузией (n=27132) (1)	Пациенты без реперфузии (n=12150) (2)	p 1 vs 2
Оценка безопасности				
МАССЕ:	9189 (23%)	4326 (16%)	4863 (40%)	0,001
— Смерть на догоспитальном этапе	474 (1,2%)	182 (0,7%)	292 (2,4%)	0,12
— Госпитальная летальность	1095 (2,8%)	387 (1,4%)	708 (5,8%)	0,02
— Кардиогенный шок	2074 (5,3%)	1016 (3,7%)	1058 (8,7%)	0,01
— Реинфаркт	577 (1,5%)	343 (1,3%)	234 (1,9%)	0,75
— Аритмии	2691 (6,9%)	1274 (4,7%)	1417 (11,7%)	0,01
— Утяжеление СН	1407 (3,6%)	494 (1,8%)	913 (7,5%)	0,001
— Ишемический инсульт	437 (1,1%)	320 (1,2%)	117 (1,0%)	0,82
— Внутрочерепное кровоизлияние	434 (1,1%)	310 (1,1%)	124 (1,0%)	0,93
Большие кровотечения:	489 (1,2%)	342 (1,3%)	147 (1,2%)	0,95
— BARC 3	383 (1,0%)	281 (1,0%)	102 (0,8%)	0,84
— BARC 5	106 (0,3%)	61 (0,2%)	45 (0,4%)	0,32
Переливание крови	391 (1,0%)	298 (1,1%)	93 (0,8%)	0,74
Малые кровотечения (BARC 1-2)	1983 (5,0%)	1170 (4,3%)	813 (6,7%)	0,68
Оценка эффективности				
Признаки реперфузии по данным ЭКГ через 90 мин	27132 (69%)	27132 (100%)	0 (0%)	—

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, BARC — шкала оценки кровотечений (Bleeding Academic Research Consortium), МАССЕ — основные нежелательные церебральные и сердечно-сосудистые явления (major adverse cerebral cardiovascular events).

Таблица 4

**Оценка безопасности у пациентов с ОИМnST без реперфузии
в зависимости от выполнения ЧКВ с 2019 по 2025гг**

Показатель	Пациенты без реперфузии (n=12150)		
	Без сЧКВ (n=8010)	ТЛТ+сЧКВ (n=4140)	p
Оценка безопасности			
МАССЕ:	3170 (40%)	1693 (41%)	0,98
— Смерть на догоспитальном этапе	277 (3,5%)	15 (0,4%)	0,01
— Госпитальная летальность	549 (6,9%)	159 (3,8%)	0,02
— Кардиогенный шок	769 (9,6%)	289 (7,0%)	0,74
— Реинфаркт	139 (1,7%)	95 (2,3%)	0,48
— Аритмии	755 (9,4%)	662 (16,0%)	0,01
— Утяжеление СН	563 (7,0%)	350 (8,5%)	0,59
— Ишемический инсульт	61 (0,8%)	56 (1,4%)	0,27
— Внутричерепное кровоизлияние	57 (0,7%)	67 (1,6%)	0,19
Большие кровотечения:	75 (0,9%)	72 (1,7%)	0,15
— BARC 3	50 (0,6%)	52 (1,3%)	0,28
— BARC 5	25 (0,3%)	20 (0,5%)	0,74
Переливание крови	36 (0,4%)	57 (1,4%)	0,16
Малые кровотечения (BARC 1-2)	396 (4,9%)	42 (10,1%)	0,02
Оценка эффективности			
Признаки реперфузии по данным ЭКГ через 90 мин	0 (0%)	0 (0%)	—

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, сЧКВ — спасительное чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЭКГ — электрокардиограмма, BARC — шкала оценки кровотечений (Bleeding Academic Research Consortium), МАССЕ — основные нежелательные церебральные и сердечно-сосудистые явления (major adverse cerebral cardiovascular events).

86% (33698/39282) пациентов имели СН I класса по Killip, 9% (3680/39282) — II класса, 3% (1166/39282) — III класса, 2% (738/39282) — IV класса.

ЧКВ было выполнено у 43% (17063/39282) пациентов, 76% из которых (12923/17063) в группе пациентов с реперфузией (плановое ЧКВ) и 24% (4140/17063) — у пациентов без реперфузии (спасительное ЧКВ).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от достижения реперфузии по данным ЭКГ через 90 мин. Характеристики пациентов представлены в таблице 2. Достоверных различий по демографическим, клиническим данным и временным интервалам между пациентами без реперфузии и с реперфузией не установлено.

Передний инфаркт отмечен у 45% пациентов в группе с реперфузией и у 46% пациентов в группе без реперфузии (p=0,94); нижний инфаркт — у 51% и 51% пациентов соответственно (p=1,00); другая локализация определена у 4% и 3% пациентов соответственно (p=0,94).

86% пациентов в группе с реперфузией и 86% пациентов в группе без реперфузии имели СН I класса по Killip (p=1,00); 1% и 2% пациентов, соответственно, имели СН IV класса (p=0,82).

Критерием безопасности реперфузионной терапии являлась совокупность основных нежелательных сердечно-сосудистых и церебральных явлений

МАССЕ (табл. 3). В группе пациентов с реперфузией этот показатель составил 16% (4326/27132), у пациентов без реперфузии — 40% (4863/12150) (p=0,001). В целом показатель МАССЕ составил 23% (9189/39282).

Смертность на догоспитальном этапе во всей анализируемой популяции 2019-2025гг составила 1,2% (474/39282), при этом у пациентов без реперфузии она достигла 2,4% (292/12150), с реперфузией — 0,7% (182/27132) (p=0,12). Госпитальная летальность в целом по популяции составила 2,8% (1095/39282), при этом у пациентов без реперфузии — 5,8% (708/12150), с реперфузией — 1,4% (387/27132) (p=0,02). Общая смертность составила 4,0% (1569/39282), из которых 8,2% (1000/12150) — у пациентов без реперфузии и 2,1% (569/27132) — у пациентов с реперфузией (p<0,001).

Уровень больших кровотечений во всей популяции пациентов составил 1,2% (489/39282) и достоверно не различался между подгруппами с реперфузией и без нее (1,3% vs 1,2%; p=0,95); уровень малых кровотечений во всей популяции зарегистрирован на уровне 5,0% и также достоверно не различался между подгруппами (4,3% vs 6,7%; p=0,68).

Установлено, что в группе пациентов без реперфузии по сравнению с пациентами с реперфузией наибольший вклад в МАССЕ внесли аритмии (11,7% vs 4,7%, p=0,01), кардиогенный шок (8,7% vs 3,7%,

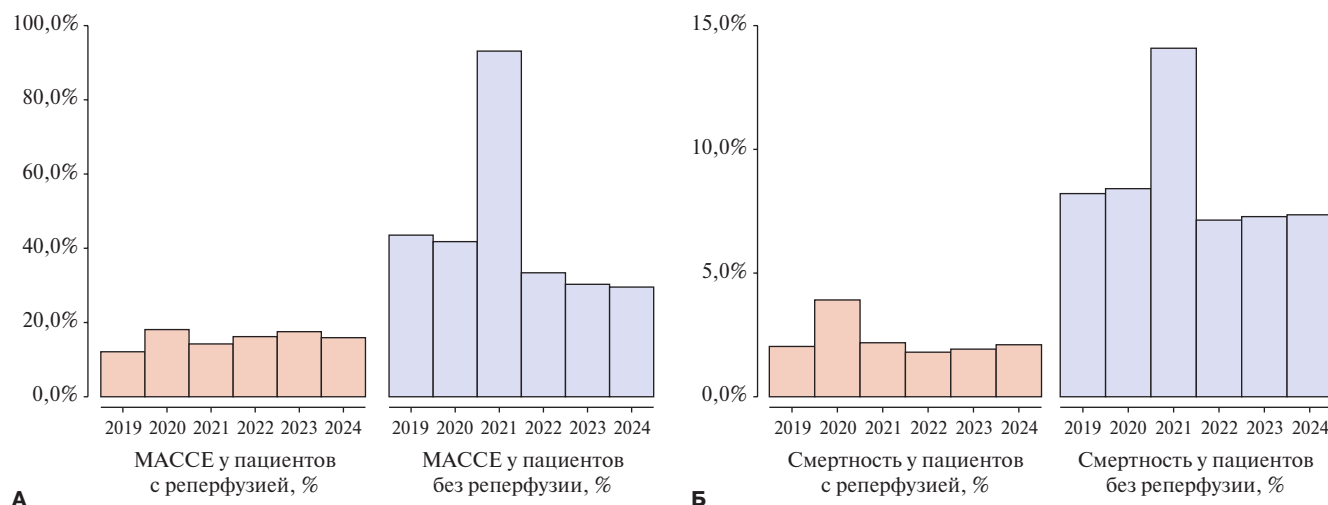


Рис. 2. Распределение MACCE (А) и смертности (Б) пациентов с ОИМпСТ, включенных во ФРИДОМ-регистр с 2019 по 2025гг.

Сокращение: MACCE — основные нежелательные церебральные и сердечно-сосудистые явления (major adverse cerebral cardiovascular events).

$p=0,01$), утяжеление СН (7,5% vs 1,8%, $p=0,001$) и госпитальная летальность (5,8% vs 1,4%, $p=0,02$) — в группе пациентов с реперфузией количество данных явлений достоверно меньше (табл. 3).

В группе пациентов без реперфузии спасительное ЧКВ было выполнено 34% (4140/12150) пациентам; у 66% (8010/12150) пациентов проводилась медикаментозная терапия.

В таблице 4 представлены показатели безопасности ТЛТ у пациентов без реперфузии в зависимости от выполнения ЧКВ. Пациентам, у которых не была достигнута реперфузия в течение 90 мин после ТЛТ, было выполнено спасительное ЧКВ, что отразилось в снижении госпитальной летальности с 6,9% (549/8010) в группе без ЧКВ до 3,8% (159/4140) в группе с ЧКВ ($p=0,02$). Наряду с этим, в группе со спасительным ЧКВ был значительно выше уровень аритмий, чем в группе без ЧКВ (16,0% vs 9,6%, $p=0,01$). Таким образом, показатель MACCE у пациентов без реперфузии в зависимости от выполнения спасительного ЧКВ достоверно не различался за счет увеличения числа реперфузионных аритмий в группе спасительного ЧКВ (40% vs 41%, $p=0,98$).

Показатели MACCE и общей смертности (догопитальной и госпитальной) были проанализированы по годам (рис. 2 А, Б). Отмечено, что в группе пациентов без реперфузии показатель MACCE в 2021г значимо превышает значения других лет: если среднее значение MACCE у таких пациентов составило $36\pm 7\%$ в год, то в 2021г оно достигло 93% ($p<0,001$), что, вероятно, могло быть обусловлено негативным влиянием пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В свою очередь, значение MACCE в группе пациентов с реперфузией препаратом неиммунотропной стафилокиназы не имело выраженных

колебаний по годам и в среднем составило $16\pm 2\%$ в год, что достоверно ниже MACCE в группе пациентов без реперфузии ($p<0,001$).

Среднегодовой уровень смертности пациентов с ОИМпСТ без реперфузии в период с 2019 по 2025гг составил $8,8\pm 2,7\%$; с исключением 2021 года, когда он достиг 14% ($p<0,01$), его значение снижается до $7,7\pm 0,6\%$. В группе пациентов с реперфузией уровень смертности был достоверно ниже и составил $2,3\pm 0,8\%$ в год ($p<0,01$). Это позволяет предположить, что у пациентов с реперфузией COVID-19 не влияет на развитие основных сердечно-сосудистых и церебральных нежелательных явлений.

Обсуждение

В статье представлены результаты применения неиммунотропной стафилокиназы у пациентов с ОИМпСТ в реальной клинической практике у 51021 пациента. Установлено, что количество пациентов с реперфузией по данным ЭКГ во ФРИДОМ-регистре сопоставимо с данными предшествующего регистра 2013-2019гг (74% vs 76%, $p=0,65$). Уровень смертности от всех причин (4% vs 5%, $p=0,68$), а также больших кровотечений (1,3% vs 1,1%, $p=0,72$) при применении неиммунотропной стафилокиназы также достоверно не отличался в сравнении с результатами, полученными при анализе 19243 пациентов. Таким образом, высокая безопасность и эффективность неиммунотропной стафилокиназы, установленная ранее в рандомизированных и наблюдательных исследованиях [15, 21], подтверждается на более широком круге пациентов в реальной клинической практике.

Ранее оценка безопасности реперфузионной терапии проводилась по показателям госпиталь-

ной летальности и больших кровотечений. Во ФРИДОМ-регистре впервые в отечественной литературе безопасность неиммуногенной стафилокиназы оценивалась с использованием интегрального показателя MACCE, учитывающего совокупность нежелательных сердечно-сосудистых и церебральных явлений. Установлено, что уровень MACCE в группе пациентов с реперфузией был сопоставим с данными предшествующих клинических исследований неиммуногенной стафилокиназы и не имел выраженных колебаний по годам. У пациентов без реперфузии количество MACCE было существенно выше ($p=0,001$). Максимальная смертность зарегистрирована в группе пациентов без реперфузии и без ЧКВ (10,4%). Стоит отметить, что только трети пациентов без реперфузии было выполнено спасительное ЧКВ. Выполнение спасительного ЧКВ позволило снизить смертность в подгруппе пациентов без реперфузии до 4,2% ($p=0,02$).

Анализ данных регистра по годам выявил существенное превышение уровня смертности и MACCE в 2021г у пациентов без реперфузии. Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено пиком пандемии COVID-19. Негативное влияние COVID-19 на выживаемость и развитие осложнений у пациентов ОИМпСТ ранее оценивалось в ряде регистров. Сообщается о двукратном росте госпитальной летальности пациентов с ОИМпСТ с COVID-19 после реперфузионной терапии в сравнении с пациентами без COVID-19 (17,0% vs 9,5%, $p=0,049$) [28]. У пациентов с ОИМпСТ с пЧКВ, осложнённых COVID-19, зарегистрирован достоверно более высокий уровень госпитальной летальности (17,8% vs 9,1%, $p<0,001$), а также выявлена тенденция к увеличению частоты кардиогенного шока и прогрессирования дыхательной недостаточности [29].

Установлено, что у пациентов с ОИМпСТ и COVID-19 в сравнении с пациентами без COVID-19, которым выполнялось пЧКВ, достоверно выше уровень госпитальной летальности (23,8% vs 6,4%, $p<0,001$) и развития кардиогенного шока (14,2% vs 5,5%, $p=0,023$) [30]. Сообщается об увеличении количества больших кровотечений у пациентов с COVID-19 в сравнении с пациентами без COVID-19 ($p=0,037$) [31].

В 2025г были опубликованы результаты индийского регистра, в котором оценивалось влияние COVID-19 на ОИМпСТ у 41832 пациентов. Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 11,2$ лет, 78% пациентов были мужского пола. ТЛТ с применением тенектеплазы была выполнена у 34% пациентов, первичное ЧКВ — у 31% пациентов. У 6% проводилось плановое ЧКВ после ТЛТ, у 7% пациентов выполнялось спасительное ЧКВ. Общая смертность составила 7,5% при том, что 35% пациентов получали только медикаментозное лечение [32]. Таким образом, влия-

ние COVID-19 на прогноз лечения ОИМпСТ представляется многофакторной проблемой и требует дальнейшего изучения.

50% пациентов (19776/39282) в настоящем регистре получили препарат неиммуногенной стафилокиназы в течении первых трех часов от начала симптомов. По согласованному мнению экспертов, у пациентов с началом клиники ОИМпСТ <3 ч независимо от наличия или отсутствия ЧКВ, в качестве предпочтительной рекомендуется рассматривать именно фармакоинвазивную стратегию (Терещенко С. Н. и др., 2025). В этой связи, представляется целесообразным проведение дальнейшего исследования неиммуногенной стафилокиназы перед проведением ЧКВ в сравнении с первичным ЧКВ у пациентов с ОИМпСТ в течение 3 ч от начала симптомов.

В 2020г неиммуногенная стафилокиназа включена в одобренные научно-практическим советом Минздрава России Клинические рекомендации Российского кардиологического общества по ОИМпСТ и в Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Приказом Минздрава России № 612п от 10.06.2021 неиммуногенная стафилокиназа включена в стандарты лечения пациентов с ОИМпСТ.

Приказом Минздрава России № 1165н от 28.10.2020 препарат неиммуногенной стафилокиназы включен в обязательные требования к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи. С 2015г и по настоящее время неиммуногенная стафилокиназа входит в "Перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов", утвержденный распоряжением Правительства РФ. По данным регистра ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, в настоящее время 36% пациентов с ОИМпСТ получают реперфузионную терапию с использованием неиммуногенной стафилокиназы, а на догоспитальном этапе этот показатель достигает 42% [33].

С 2020г неиммуногенная стафилокиназа применяется у пациентов с ишемическим инсультом [34, 35], с 2023г — для лечения массивной тромбоэмболии легочной артерии [36, 37]. В 2024г неиммуногенная стафилокиназа включена в обновленные клинические рекомендации по лечению пациентов с ишемическим инсультом.

В настоящее время начато двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии промежуточно-высокого риска (разрешение Минздрава России № 106 от 21.03.2024, clinicaltrials.gov № NCT06362746) [38].

Проводится клиническое исследование неиммунной стафилокиназы при ее интраартериальном интратромбальном введении у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей в сравнении с хирургическими методами лечения ФОРАТ (разрешение Минздрава России № 184 от 18.03.2022, clinicaltrials.gov № NCT05372718) [39].

Ограничения исследования. К ограничениям представленных в настоящей статье результатов регистра можно отнести отсутствие регистрации заболеваемости COVID-19, что было связано с его запуском в 2019г до начала пандемии. Это затруднило анализ исходов реперфузионной терапии в данной подгруппе пациентов. Несмотря на то, что в соответствии с клиническими рекомендациями тромболитический является первым этапом оказания помощи пациентам с ОИМпST и далее все пациенты должны получать ЧКВ [5], в регистр могли быть не внесены все исходы по данным пациентам.

Литература/References

- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). *Eurasian heart journal*. 2020;(1):4-77. (In Russ.) Староверов И. И., Шахнович Р. М., Гиляров М. Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):4-77. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О. В., Арутюнян Г. К., Дупляков Д. В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK.
- 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. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital Delays in Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction: Implications When Selecting a Reperfusion Strategy. *Circulation*. 2006;114(19):2019-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638353.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(1):55-161. doi:10.1093/ehjacc/zuad107.
- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:2686-892. doi:10.1001/jama.283.20.2686.
- Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. *Nat Med*. 1998;4:279-84. doi:10.1038/nm0398-279.
- Christener RB, Boyle MD. Role of Staphylokinase in the acquisition of plasmin-(ogen) dependent enzymatic activity by Staphylococci. *J Infect Dis*. 1986;173:104-12. doi:10.1093/infdis/173.1.104.
- Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs. *Am J Med*. 2000;109:52-58. doi:10.1016/s0002-9343(00)00380-6.
- Toul M, Nikitin D, Marek M, et al. Extended mechanism of the plasminogen activator staphylokinase revealed by global kinetic analysis: 1000-fold higher catalytic activity than that of clinically used alteplase. *ACS Catal*. 2022;12:3807-14. doi:10.1021/acscatal.1c05042.
- Markin SS, Semenov AM, Arzamashev EV, et al. Fortelizin in patients with acute myocardial infarction. *Medical Academic Journal*. 2012;12(1):80-6. (In Russ.) Маркин С. С., Семенов А. М., Арзамасhev Е. В. и др. Доклинические и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин®. Медицинский академический журнал. 2012;12(1):80-6.
- Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Clinical trial of fibrinselective thrombolytic pharmaceutical agent FORTELYZIN (III Phase). *Rudn J Med*. 2012;(1):105-10. (In Russ.) Маркин С. С., Семенов А. М., Марков В. А. и др. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза). Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012;(1):105-10.
- Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM 1. *Kardiologicheskii vestnik*. 2017;12(3):52-9. (In Russ.) Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Кардиологический вестник. 2017;12(3):52-9.
- Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin in comparison with Metalyse for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):110-6. (In Russ.) Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Российский кардиологический журнал. 2018;(11):110-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
- Vishlov EV, Alekseeva YaV, Gerasimets EA, Markov VA. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2017;2(13):57-61. (In Russ.) Вышлов Е. В., Алексеева Я. В., Герасимец Е. А., Марков В. А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина®. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2017;2(13):57-61.
- Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, et al. The results of use of new native thrombolytic in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):463-8. (In Russ.) Мазур Е. С., Рабинович Р. М., Мазур В. В. и др. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммунной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):463-8. doi:10.20996/18196446-2017-13-4-463-468.
- Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Markov VA. Recombinant non-immunogenic staphylokinase in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(2):51-4. (In Russ.) Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Марков В. А. Рекомбинантная неиммунная стафилокиназа в лечении острого инфаркта миокарда. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2016;31(2):51-4. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-2-51-54.
- Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, et al. The results of use of new native thrombolytic in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):160-5. (In Russ.) Мазур Е. С., Рабинович Р. М., Мазур В. В. и др. Результаты применения в реальной клинической практике нового отечественного тромболитического препарата. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):160-5. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-160-165.
- Vatutin NT, Kostogryz VB, Kostogryz AI, et al. Effectiveness of thrombolysis by non-immunogenic staphylokinase in patient with ST-elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(10):105-6. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Костогрыз В. Б., Костогрыз А. И. и др. Эффективность тромболитической терапии с применением неиммунной стафилокиназы у больного острым инфарктом миокарда

Заключение

Количество пациентов, добавляемых в регистр, прогрессивно растет: в период с 2013 по 2019гг было включено ~12 тыс. пациентов, в то время как с 2019 по 2025гг — >39 тыс. пациентов. Полученные в ходе настоящего регистра данные, несомненно, способствуют эффективному мониторингу проведения реперфузионной терапии ОИМпST с использованием неиммунной стафилокиназы, что повышает качество оказания медицинской помощи населению.

Благодарности. Авторы выражают благодарность персоналу медицинских организаций, принявшему участие в сборе данных и включении пациентов в регистр.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030гг) (№ 122030100170-5).

- с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;(10):105-6. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-105-106.
22. Koledinsky AG, Mikheeva YuV, Semenov AM, et al. Mid-term clinical results of thrombolytic drugs Fortelyzin® and Metalyse® in the FRIDOM1 study as a part of pharmacoinvasive strategy for ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2021;65:19-35. (In Russ.) Колединский А. Г., Михеева Ю. В., Семенов А. М. и др. Среднеотдаленные клинические результаты оценки тромболитических препаратов Фортелизин® и Метализе® в исследовании ФРИДОМ1 в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2021;65:19-35.
23. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(8):5178. (In Russ.) Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
25. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
26. Peiyuan H, Jingang Y, Haiyan X, et al. The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in Patients >75 Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165672. doi:10.1371/journal.pone.0165672.
27. Czarnecki A, Welsh RC, Yan RT, et al. Reperfusion strategies and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Canada: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and the Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE). *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(1):40-7. doi:10.1016/j.cjca.2011.09.011.
28. Koh HP, Redzuan MdA, Mohd Saffian S, et al. Impact of COVID-19 pandemic on STEMI thrombolysis and Emergency Department's performance in a non-PCI capable tertiary hospital. *American Journal of Emergency Medicine*. 2022;60:9-14. doi:10.1016/j.ajem.2022.07.021.
29. Goel A, Malik AH, Bandyopadhyay D, et al. Impact of COVID-19 on Outcomes of Patients Hospitalized With STEMI: A Nationwide Propensity-matched Analysis. *Current Problems of Cardiology*. 2023;48(4):101547. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101547.
30. Baytuğan NZ, Kandemir HÇ, Bezgin T. In-Hospital Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in COVID-19 Positive Patients Undergoing Primary Percutaneous Intervention. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2024;121(1):e20230258. doi:10.36660/abc.20230258.
31. Kiris T, Avci E, Ekin T, et al. Impact of COVID-19 outbreak on patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in Turkey: results from TURSER study (TURKISH St-segment elevation myocardial infarction registry). *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2022;53(2):321-4. doi:10.1007/s11239-021-02487-3.
32. Das MK, Malviya A, Zachariah G, et al. Gender bias in acute myocardial infarction care in India: Nationwide retrospective study of 41832 patients. *Indian Heart J*. 2025;77(1):22-7. doi:10.1016/j.ihj.2025.01.001.
33. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of the reperfusion therapy for ST-Segment elevation myocardial infarction according to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. *Kardiologiya*. 2024;64(2):3-17. (In Russ.) Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2024;64(2):3-17. doi:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
34. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
35. Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):56-65. (In Russ.) Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Шамалов Н. А. и др. Неиммунгенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65. doi:10.17116/inevro202212207156.
36. Kirienko AI, Leontyev SG, Yarovaia EB, et al. Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6157. (In Russ.) Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Яровая Е. Б. и др. Неиммунгенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6157. doi:10.15829/1560-4071-2024-6157.
37. Kirienko AI, Leontyev SG, Tereschenko SH, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2025;23(2):657-67. doi:10.1016/j.jtha.2024.09.035.
38. Tereshchenko SN, Yarovaia EB, Leontiev SG, et al. Non-immunogenic staphylokinase in patients with massive intermediate-high risk pulmonary embolism: protocol of the FORPE-2 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6291. (In Russ.) Терещенко С. Н., Яровая Е. Б., Леонтьев С. Г. и др. Неиммунгенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6291. doi:10.15829/1560-4071-2025-6291.
39. Zatevakhin II, Chupin AV, Karpenko AA, et al. Intraarterial intrathrombus thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase vs surgery in patients with acute limb ischemia: protocol of a multicenter, open-label, randomized clinical trial FORAT. *Angiology and Vascular Surgery. Journal named after Academician A. V. Pokrovsky*. 2025;31(2):33-41. (In Russ.) Затевахин И. И., Чулин А. В., Карпенко А. А. и др. Интраартериальный интратромбальный тромболизис неиммунгенной стафилокиназой в сравнении с хирургическими методами лечения у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей разной степени ишемии: протокол многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования ФОРАТ. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А. В. Покровского*. 2025;31(2):33-41. doi:10.33029/1027-6661-2025-31-2-33-41.

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбозмболических осложнений в отдельных субъектах Российской Федерации в 2023 году

Дружилов М.А.¹, Дружилова О.Ю.¹, Кузнецова Т.Ю.¹, Гаврилов Д.В.²

Цель. Провести ретроспективный анализ частоты назначения антикоагулянтной терапии (АКТ), в т.ч. прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), пациентам с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбозмболических осложнений (ТЭО) в отдельных субъектах Российской Федерации (РФ) по состоянию на 31.12.2023.

Материал и методы. Анализируемая группа пациентов была сформирована на основании информации, содержащейся в платформе прогнозной аналитики "Webiomed" (ООО "К-Скай", Петрозаводск, Россия) и представленной извлеченными по принципу сплошной выборки деперсонифицированными формализованными данными из электронных медицинских карт пациентов в возрасте ≥ 18 лет, прикрепленных к медицинским организациям 17 субъектов РФ ($n=107561$, мужчины 37,8%, средний возраст $74,5 \pm 8,5$ лет, средний балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $3,6 \pm 1,2$).

Результаты. Частота назначения АКТ в целом по группе составила 53,7%, доля ПОАК в ее структуре — 87,0%. Ацетилсалициловая кислота с целью профилактики ТЭО назначалась в 10,6% случаев. С увеличением количества не ассоциированных с полом баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ возрастал процент лиц, получавших АКТ — от 49,7% при 2 баллах до 73,9% при 8 баллах. Пациентам в возрасте ≥ 75 лет АКТ назначалась статистически значимо реже (49,1%, $p < 0,001$). Вне зависимости от возраста и формы аритмии мужчинам по сравнению с женщинами антикоагулянты назначались статистически значимо чаще.

Заключение. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о положительной динамике частоты назначения АКТ при фибрилляции предсердий и высоком риске ТЭО в отдельных субъектах РФ: по сравнению с данными аналогичного исследования за 2016-2019 гг в 2023 г показатель увеличился с 34,8% до 53,7%. Значительно выросла и доля ПОАК в структуре АКТ — с 52,0% до 87,0%. Вместе с тем объем проводимой пероральной антикоагуляции в данной когорте пациентов все еще не соответствует требованиям действующих клинических рекомендаций.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, высокий риск, тромбозмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, ретроспективный анализ.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;

²ООО "К-Скай", Петрозаводск, Россия.

Дружилов М.А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Дружилова О.Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-1685-1777, Кузнецова Т.Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Гаврилов Д.В. — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X.

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

АКТ — антикоагулянтная терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РФ — Российская Федерация, ТЭО — тромбозмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 27.01.2025

Рецензия получена 19.03.2025

Принята к публикации 26.03.2025



Для цитирования: Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбозмболических осложнений в отдельных субъектах Российской Федерации в 2023 году. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6): 6273. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6273. EDN: WCJDKF

Anticoagulant therapy for atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events in certain Russian regions in 2023

Druzhilov M. A.¹, Druzhilova O. Yu.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Gavrilov D. V.²

Aim. To conduct a retrospective analysis of anticoagulation prescription rate, including direct oral anticoagulants (DOAC), to patients with atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events (TEEs) in certain Russian regions as of December 31, 2023.

Material and methods. The analyzed group of patients was formed based on the information contained in the Webiomed predictive analytics platform (ООО К-Скай, Петрозаводск, Russia). The information was presented as the extracted depersonalized anonymized data from the electronic health records of patients aged ≥ 18 years, attached to medical facilities of 17 Russian subjects ($n=107561$, men 37,8%, mean age $74,5 \pm 8,5$ years, mean $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score of $3,6 \pm 1,2$) extracted by the continuous sampling method.

Results. Anticoagulation prescription rate in the group as a whole was 53,7%, while the DOAC share in its structure was 87,0%. Acetylsalicylic acid for TEE prevention was prescribed in 10,6% of cases. With an increase of non-gender-specific $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score, the percentage of people receiving anticoagulation increased — from 49,7% with 2 points to 73,9% with 8 points. Anticoagulation was prescribed to patients aged ≥ 75 years significantly less often (49,1%, $p < 0,001$). Regardless of age and type of arrhythmia, anticoagulants were prescribed to men significantly more often than to women.

Conclusion. The results of retrospective analysis indicate improvement in anticoagulation prescription rate for atrial fibrillation and a high risk of TEEs in certain Russian regions. Compared to a similar study for 2016-2019, in 2023 this indicator increased from 34,8% to 53,7%. The share of DOACs in anticoagulant therapy structure also increased significantly — from 52,0% to 87,0%. At the same time, oral anticoagulation rate in this cohort of patients still does not meet the requirements of current clinical guidelines.

Keywords: atrial fibrillation, high risk, thromboembolic events, anticoagulant therapy, retrospective analysis.

Relationships and Activities: none.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²ОООК-Sky, Petrozavodsk, Russia.

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

*Corresponding author:
drmark1982@mail.ru

For citation: Druzhilov M.A., Druzhilova O. Yu., Kuznetsova T. Yu., Gavrilov D. V. Anticoagulant therapy for atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events in certain Russian regions in 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6273. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6273. EDN: WCJDKF

Received: 27.01.2025 **Revision Received:** 19.03.2025 **Accepted:** 26.03.2025

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбоэмболических осложнений в наибольшей степени определяет прогноз пациентов.
- В 2016–2019 гг по данным ретроспективного анализа частота назначения антикоагулянтов в отдельных субъектах Российской Федерации пациентам с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений составляла 34,8%.

Что добавляют?

- По состоянию на конец 2023 г частота назначения антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбоэмболических осложнений в отдельных субъектах Российской Федерации увеличилась до 53,7%, а доля прямых оральных антикоагулянтов в ее структуре — до 87,0%.

Фибрилляция предсердий (ФП) в силу значительно увеличивающейся от десятилетия к десятилетию распространенности, обусловленной старением популяций, возрастающим "бременем" заболеваний и факторов риска, приводящих к структурно-функциональному ремоделированию предсердий, и повышением уровня диагностических технологий для ее выявления, представляет собой существенную проблему для национальной системы здравоохранения. И в первую очередь это определяется высокой частотой осложнений, развивающихся на фоне данной аритмии, среди которых наиболее неблагоприятными с точки зрения влияния на прогноз пациента являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО) [1–3].

Потому в европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП от 2020 г и в американской версии аналогичного документа от 2023 г предложенные экспертами "ABC" ("Atrial fibrillation Better Care") и "SOS" ("Stroke risk assessment and treatment, Optimizing all modifiable risk factors and Symptom management") алгоритмы ведения пациентов во главу угла ставят оценку риска ТЭО и решение вопроса о назначении длительной пероральной антикоагулянтной терапии (АКТ) [2, 4]. И несмотря на замену европейскими экспертами "ABC"-алгоритма в 2024 г на концепцию "CARE"

Key messages

What is already known about the subject?

- Anticoagulant therapy for atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events largely determines the prognosis of patients.
- In 2016–2019, according to a retrospective analysis, anticoagulation prescription rate in certain Russian regions in atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events was 34,8%.

What might this study add?

- As of the end of 2023, anticoagulation prescription rate for atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events in certain Russian regions increased to 53,7%, and the share of direct oral anticoagulants in its structure increased to 87,0%.

("Comorbidity and risk factor management, Avoid stroke and thromboembolism, Reduce symptoms by rate and rhythm control, Evaluation and dynamic reassessment"), АКТ при наличии высокого риска ТЭО по-прежнему остается ведущей терапевтической стратегией при любой форме и тактике ведения клинической ФП вне зависимости от риска кровотечений [1].

Результаты проспективных исследований демонстрируют, что адекватная антитромботическая терапия при ФП, основанная исключительно на пероральных антикоагулянтах, ассоциирована со снижением риска как сердечно-сосудистых осложнений (ТЭО и атеротромботических), так и сердечно-сосудистой смерти и смерти от любых причин [5, 6], и, таким образом, является одним из инструментов достижения глобальной задачи по увеличению ожидаемой продолжительности жизни [7]. При этом с появлением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), отличающихся от варфарина большей безопасностью в отношении риска любых кровотечений и предсказуемой фармакокинетикой, не требующей рутинного определения параметров коагулограммы [1–4, 8], существенно расширились возможности назначения АКТ большему числу пациентов с ФП и высоким риском ТЭО.

Исходя из вышеизложенного, крайне важным становится динамический анализ объективных статистических данных в отношении частоты назначения АКТ пациентам с ФП в реальной клинической практике для своевременного принятия соответствующих

управленческих решений. Оптимальным подходом для решения данной задачи безусловно является создание многоцентровых проспективных российских регистров с включением большого количества пациентов из различных субъектов Российской Федерации (РФ) по аналогии с крупными международными программами GARFIELD-AF (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD — Atrial Fibrillation) и GLORIA-AF (The Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation), поскольку информация при анализе результатов одноцентровых регистровых исследований, большинство из которых проводилось во втором десятилетии XXI в. в "доковидный" период и включало ограниченное количество участников, характеризуется значительным разбросом показателя частоты назначения АКТ между отдельными регионами страны даже в одном и том же временном диапазоне и не позволяет составить целостное представление о проблеме [9].

Однако, принимая во внимание значительные материальные и временные затраты, необходимые для создания и функционирования подобных регистров, приемлемой альтернативой могут стать ретроспективные анализы электронных медицинских баз данных, выполняемые в кратчайшие сроки и с определенной периодичностью на основании изучения большого объема информации, получаемой из реальной клинической практики с помощью различных технологий искусственного интеллекта [10].

Ранее проведенный нами подобный ретроспективный анализ частоты назначения АКТ при ФП в 2016–2019 гг. ($n=144431$, 6 субъектов РФ, мужчины 42%, средний возраст $68,9 \pm 15,7$ лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc $3,2 \pm 1,8$) показал, что при высоком риске ТЭО пероральная антикоагуляция назначалась 34,8% пациентов, при этом лица старческого возраста и долгожители получали антикоагулянты только в 29,6% случаев [11], а среди пациентов в возрасте <75 лет с ранее перенесенным ишемическим инсультом частота АКТ составила 46,0% [12].

Полученные данные в целом соответствовали результатам ретроспективного анализа Мареева Ю. В. и др. (2022), продемонстрировавших по состоянию на 2017 г. в 8 субъектах РФ низкий уровень (23,9%) пероральной антикоагуляции у пациентов с ФП и наличием абсолютных показаний к ее проведению [13].

Целью данного исследования являлось проведение ретроспективного анализа частоты назначения АКТ, в т.ч. ПОАК, пациентам с ФП и высоким риском ТЭО в отдельных субъектах РФ по состоянию на 31.12.2023.

Материал и методы

Группа пациентов для ретроспективного анализа была сформирована на основании информации, содержащейся в платформе прогнозной аналитики

"Webiomed" (ООО "К-Скай", Петрозаводск, Россия) и представленной извлеченными по принципу сплошной выборки деперсонифицированными формализованными данными из электронных медицинских карт пациентов в возрасте ≥ 18 лет, прикрепленных к медицинским организациям различных субъектов РФ.

В процессе извлечения информации использовалась совокупность технологий искусственного интеллекта, в т.ч. NLP (natural language processing) для анализа неструктурированных текстов, система управления базами данных PostgreSQL [10]. С учетом указанного способа формирования выборки информированное добровольное согласие не требовалось.

Были включены пациенты с ФП и высоким риском ТЭО (≥ 2 баллов (♂), ≥ 3 баллов (♀) по шкале CHA₂DS₂-VASc) из 17 субъектов РФ (Астраханская область, Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Республика Дагестан, Кировская область, Республика Крым, Курганская область, Нижегородская область, Оренбургская область, Республика Саха (Якутия), Свердловская область, Тульская область, Удмуртская Республика, Ульяновская область, Республика Хакасия, Чувашская Республика, Ямало-Ненецкий автономный округ). Основные клинические характеристики пациентов и данные о проводимой им АКТ изучались по состоянию на 31.12.2023.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Шапиро-Франка. Результаты представлены средним арифметическим со стандартным отклонением и частотами, для сравнительного анализа подгрупп использовали двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Величиной порогового уровня статистической значимости (p) выбрано значение 0,05.

Результаты

Группа пациентов с ФП включила 107561 человека (мужчины 37,8%, средний возраст $74,5 \pm 8,5$ лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc $3,6 \pm 1,2$). В 92799 (86,2%) случаях была известна форма аритмии: 50570 (47,0%) пациентов имели пароксизмальную, 31328 (29,1%) пациентов — персистирующую и длительно персистирующую, 10901 (10,1%) пациент — постоянную ФП. Структура выборки по количеству баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, не ассоциированных с полом, была представлена следующим образом: 2 балла имели 43374 (40,3%), 3 балла — 36780 (34,2%), 4 балла — 17468 (16,2%), 5 баллов — 7177 (6,7%), 6 баллов — 2179 (2,0%), 7 баллов — 514 (0,5%), 8 баллов — 69 (0,1%) пациентов.

Основные клинические характеристики анализируемой группы, в т.ч. в рамках сравнительного анализа в зависимости от пола, представлены в та-

Таблица 1

Сравнительный анализ основных клинических характеристик пациентов с ФП и высоким риском ТЭО в зависимости от пола (M±SD, %)

Параметр	Мужчины (n=40665)	Женщины (n=66896)	Вся группа (n=107561)
Возраст, лет	72,2±8,8**	75,9±8,1	74,5±8,5
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,9±1,0	3,0±1,1	3,0±1,1
Курение, %	11,1***	7,0	8,5
Индекс массы тела ≥30 кг/м ² , %	39,5***	51,1	46,6
Артериальная гипертензия, %	75,3*	76,0	75,7
Сахарный диабет 2 типа, %	21,1***	25,0	23,6
Хроническая сердечная недостаточность, %	23,2***	17,0	19,3
Симптомный периферический атеросклероз, %	15,6***	8,5	11,2
Расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	38,7***	60,4	51,8
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	8,0***	4,1	5,6
Подагра, %	2,2***	0,8	1,3
Митральный стеноз умеренный-тяжелый, %	0,4***	0,9	0,7
Ишемический инсульт, %	8,7***	7,3	7,9
Внутричерепное кровоизлияние, %	0,8**	0,6	0,7
Инфаркт миокарда левого желудочка, %	15,6***	7,3	10,4
Высокий риск по шкале HAS-BLED, %	10,5**	9,6	9,9

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

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбоемболические осложнения.

блице 1. Женщины были старше, отличались более высокой частотой наличия ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², умеренного/тяжелого митрального стеноза. В подгруппе мужчин была выше частота курения, хронической сердечной недостаточности, периферического атеросклероза, хронической обструктивной болезни легких и подагры. Кроме того, мужчины характеризовались большей частотой в анамнезе сердечно-сосудистых событий — ишемического инсульта и инфаркта миокарда левого желудочка. При сопоставимом риске ТЭО (по шкале CHA₂DS₂-VASc без учета пола) среди мужчин было больше лиц с высоким риском кровотечений (по шкале HAS-BLED).

Частота назначения АКТ в целом по группе составила 53,7% (n=57712), доля ПОАК (апиксабана, дабигатрана и ривароксабана) в ее структуре — 87,0% (n=50238). При пароксизмальной форме ФП АКТ получали 52,8% (n=26686), при персистирующей — 57,0% (n=17867), при постоянной — 53,1% (n=5792)

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском ТЭО в зависимости от пола (% , n)

Частота назначения антикоагулянтов	Мужчины	Женщины
В целом по выборке, %	56,3** (22875/40665)	52,1 (34837/66896)
В подгруппе лиц в возрасте <65 лет, %	64,1** (3740/5836)	60,3 (2211/3669)
В подгруппе лиц в возрасте 65-74 лет, %	58,5** (11091/18968)	56,2 (14495/25804)
В подгруппе лиц в возрасте ≥75 лет, %	50,7** (8044/15861)	48,4 (18131/37423)
При пароксизмальной форме аритмии, %	54,3** (9472/17455)	52,0 (17214/33115)
При персистирующей форме аритмии, %	59,9** (7678/12826)	55,1 (10189/18502)
При постоянной форме аритмии, %	57,0** (2557/4487)	50,4 (3235/6414)

Примечание: ** — p<0,001.

пациентов. С увеличением количества не ассоциированных с полом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc возрастал процент лиц, получавших АКТ: при 2 баллах — 49,7%, при 3 баллах — 52,6% (p<0,001), при 4 баллах — 59,4% (p<0,001), при 5 баллах — 63,7% (p<0,001), при 6 баллах — 66,2% (p<0,05), при 7 баллах — 69,1% (p>0,05), при 8 баллах — 73,9% пациентов (p>0,05). Ацетилсалициловая кислота с целью профилактики ТЭО назначалась в 11439 (10,6%) случаях.

При сравнительном анализе частоты назначения антикоагулянтов в возрастных подгруппах <65 лет (n=9505), 65-74 лет (n=44772) и ≥75 лет (n=53284) данный показатель статистически значимо снижался с увеличением возраста пациентов: 62,6% — 57,1% — 49,1% (p<0,001).

В таблице 2 представлен сравнительный анализ частоты назначения АКТ в зависимости от пола. Как в целом по выборке, так и в любой из указанных выше возрастных подгрупп, а также вне зависимости от формы аритмии мужчинам по сравнению с женщинами антикоагулянты назначались статистически значимо чаще.

На рисунке 1 отражена структура распределения подгрупп мужчин и женщин по количеству баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, не ассоциированных с полом. Так же как и в целом по выборке, наибольший удельный вес в подгруппах имели пациенты с 2 баллами (43,1% и 38,6%, соответственно). Рисунок 2 демонстрирует результаты сравнительного анализа частоты назначения АКТ мужчинам и женщинам в зависимости от количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, не ассоциированных с полом. С ростом показателя, характеризующего риск ТЭО, отмечалось увеличение частоты назначения антикоагулянтов, при этом прак-

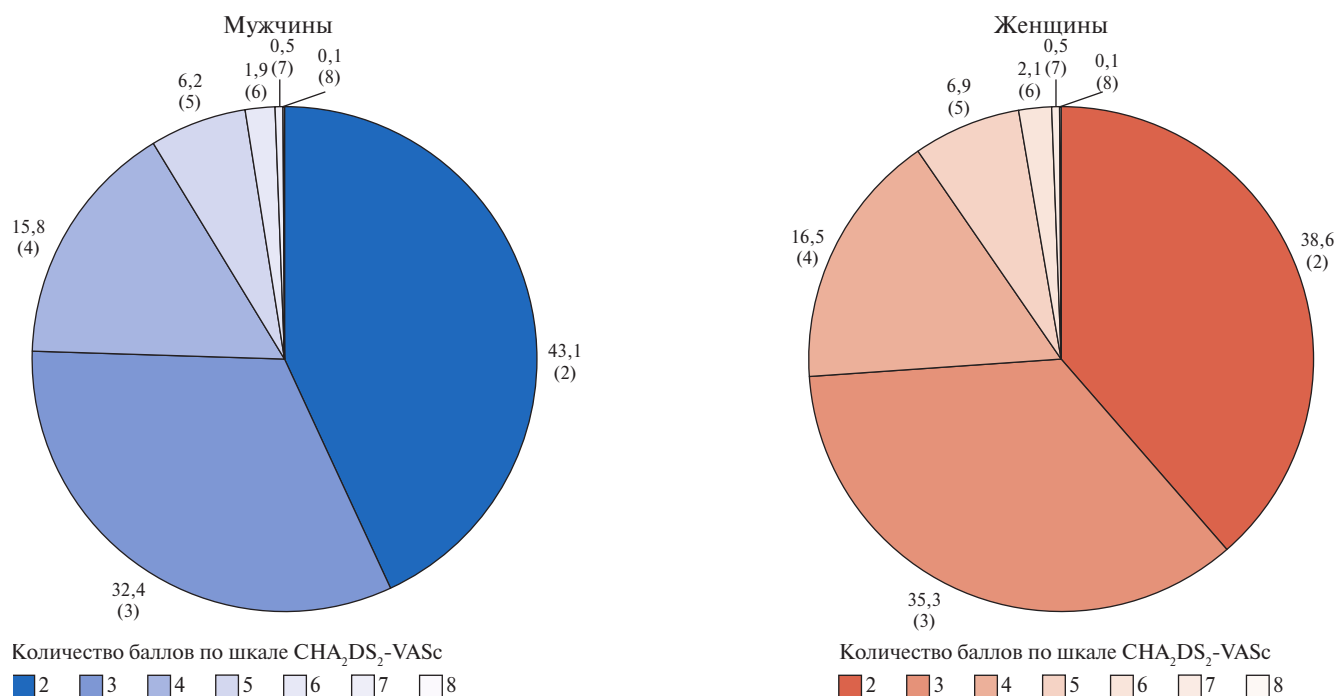


Рис. 1. Структура анализируемой выборки пациентов с ФП и высоким риском ТЭО по количеству не ассоциированных с полом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

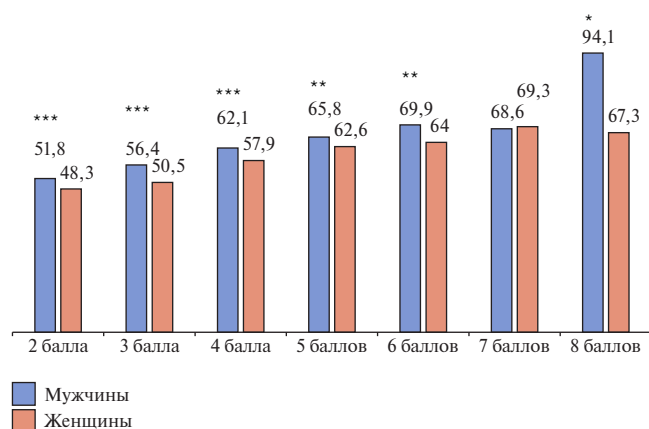


Рис. 2. Сравнительный анализ частоты назначения антикоагулянтов в зависимости от количества не ассоциированных с полом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и пола.

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

тически на всем его диапазоне мужчинам профилактика кардиоэмболического ишемического инсульта проводилась статистически значимо чаще.

Обсуждение

Выборку пациентов в данном исследовании можно считать репрезентативной по отношению к "клиническому портрету" российского пациента с ФП и высоким риском ТЭО, сформированному на основании анализа отдельных российских регистровых исследований и отличающемуся высокой частотой наличия факторов кардиоренометаболического риска, коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых со-

бытий в анамнезе [14]. Обращает на себя внимание наличие у каждого второго пациента снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², что определяет целесообразность оптимизации как стратификации риска ТЭО и геморрагических событий в российской популяции при ФП, так и комплекса нефропротективных стратегий, включающих в т.ч. однозначный выбор ПОАК при назначении АКТ в рамках допустимых значений клиренса креатинина [15].

Перед интерпретацией основных результатов исследования важно отметить отсутствие данных о противопоказаниях к принятию лечащим врачом решения о назначении пероральной антикоагуляции конкретному пациенту в связи с особенностями методологии получения информации и ретроспективного характера ее анализа. Вместе с тем при оценке по шкале HAS-BLED только каждый десятый пациент имел критерии высокого риска кровотечений.

Частота назначения АКТ в целом по выборке у пациентов с ФП и высоким риском ТЭО из 17 субъектов РФ по состоянию на 31.12.2023 (53,7%) значительно превысила аналогичную по результатам ранее выполненного нами ретроспективного анализа "больших данных" за 2016–2019гг (34,8%). При этом диапазон значений показателя в зависимости от количества не ассоциированных с полом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 49,7–73,9%, что также превосходит результаты предыдущей работы (33,2–61,9% у лиц < 75 лет и 13,0–55,5% у лиц ≥ 75 лет). Уменьшилась и доля пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту для профилактики ТЭО — с 14,3% до 10,6% [11].

Также интерес вызывают данные о максимальной величине частоты назначения АКТ при персистирующей ФП несмотря на отсутствие значения формы аритмии у лиц с высоким риском ТЭО на принятие решения о проведении антикоагуляции. Гипотетически данный факт может объясняться более частым в данной подгруппе пациентов проведением различных процедур в рамках стратегии "контроля ритма", что требует обязательного сопровождения пероральными антикоагулянтами.

Как и в ранее проведенных регистровых исследованиях частота назначения АКТ при ФП существенно снижалась с увеличением возраста пациентов [16], но в то же время можно констатировать положительную динамику показателя в сравнении с результатами ретроспективного анализа за 2016-2019гг и в подгруппе лиц ≥ 75 лет (49,1% vs 29,6%) [11]. Так же как и в предыдущей нашей работе частота назначения АКТ мужчинам статистически значимо превышала такую среди женщин вне зависимости от возраста, формы аритмии и количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, что не противоречит результатам ранее выполненных регистровых исследований [17].

Следует отметить существенно возросшую в динамике долю ПОАК в структуре АКТ — с 52,0% в 2016-2019гг до 87,0% по состоянию на конец 2023г [11], что обусловлено их включением в "перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов"¹ и увеличением доли пациентов с ФП, подлежащих льготному обеспечению. Кроме того, этому способствовал и рост количества образовательных программ для врачей различных специальностей, демонстрирующих преимущества пероральной антикоагуляции с помощью ПОАК. Вполне вероятно и дальнейшее увеличение их доли в структуре АКТ вследствие появления на российском фармацевтическом рынке воспроизведенных лекарственных препаратов, повышающих доступность данной терапии для большего числа пациентов с ФП.

Подводя итоги данного исследования, еще раз необходимо подчеркнуть объективную сложность сопоставления полученных с помощью выбранной методологии анализа информации результатов с ранее

проведенными одноцентровыми регистрами или ретроспективными исследованиями небольших по объему выборок пациентов [9, 14]. Так, высокий процент частоты назначения АКТ в отдельных работах в "доковидный период" (74,3%) [18] нельзя экстраполировать на всю когорту российских пациентов с ФП и высоким риском ТЭО ввиду выраженных региональных и межцентровых различий. При этом косвенным подтверждением пока еще неудовлетворительной ситуации с проведением АКТ при ФП в РФ являются данные промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистра пациентов с хронической сердечной недостаточностью "ПРИОРИТЕТ-ХСН" (n=6255, мужчины 65%, медиана возраста 65 лет), в котором в период с 21.12.2020 по 21.01.2022 среди включенных в исследование лиц ФП была сопутствующей патологией в 38,8% случаях, а АКТ получали только 12,5% пациентов [19].

Все вышеизложенное позволяет утверждать о значительных резервах возможностей национальной системы здравоохранения по улучшению прогноза пациентов с ФП и высоким риском ТЭО, реализация которых зависит от правильного распределения сил и средств для осуществления целевых мероприятий, основанного на объективных данных при динамическом анализе реальной клинической практики.

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ частоты назначения АКТ при ФП и высоком риске ТЭО в отдельных субъектах РФ демонстрирует положительную динамику показателя по состоянию на конец 2023г в сравнении с результатами аналогичного исследования в 2016-2019гг, заключающуюся в его увеличении с 34,8% до 53,7%. Значительно выросла и доля ПОАК в структуре АКТ — с 52,0% до 87,0%. Вместе с тем объем проводимой пероральной антикоагуляции в данной когорте все еще не соответствует требованиям действующих клинических рекомендаций, что требует ужесточения контроля за их выполнением и оптимизации лечебно-диагностических алгоритмов в рамках локальных протоколов ведения пациентов с ФП.

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

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".

Литература/References

1. Van Gelder I, Rienstra M, Bunting K, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. 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.
3. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.)

- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
4. Joglar J, Chung M, Armbruster A, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(1):1-156. doi:10.1161/CIR.0000000000001193.
5. Cowan J, Wu J, Hall M, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. Eur Heart J. 2018;39(32):2975-83. doi:10.1093/eurheartj/ehy411.
6. Boriani G, Proietti M, Larocche C, et al. Association between antithrombotic treatment and outcomes at 1-year follow-up in patients with atrial fibrillation: the EORP-AF General Long-Term Registry. Europace. 2019;21(7):1013-22. doi:10.1093/europace/euz032.
7. Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3983. (In Russ.) Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983.
8. Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. Lancet. 2014;383(9921):955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
9. Linchak RM, Ovchinnikov YuV, Kuzovlev AN. Prevalence and analysis of antithrombotic therapy during atrial fibrillation in Russia. Vestnik SurGU. Meditsina. 2019;4(42):14-20. (In Russ.) Линчак Р.М., Овчинников Ю.В., Кузовлев А.Н. Распространенность и анализ анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий в России. Вестник СурГУ. Медицина. 2019;4(42):14-20. doi:10.34822/2304-9448-2019-4-14-20.
10. Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, et al. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. Real-World Data & Evidence. 2022;2(2):8-20. (In Russ.) Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфиллин Д.С. и др. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022;2(2):8-20. doi:10.37489/2782-3784-myrd-13.
11. Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Ilchenko ZA, et al. Problematic points of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in certain Russian regions in 2016-2019: results of a retrospective big data analysis. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):5901. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Ильченко З.А. и др. Проблемные вопросы антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в отдельных субъектах Российской Федерации в 2016-2019 гг.: результаты ретроспективного анализа "больших данных". Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):5901. doi:10.15829/1560-4071-2024-5901.
12. Druzhilov MA, Kuznetsova Tyu. Patients with atrial fibrillation and a low risk of thromboembolic events: prescription rate of anticoagulant therapy according to a retrospective analysis. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(8):5522. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Пациенты с фибрилляцией предсердий и невысоким риском тромбозмболических осложнений: частота назначения антикоагулянтной терапии по результатам ретроспективного анализа. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5522. doi:10.15829/1560-4071-2023-5522.
13. Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2022;62(4):12-9. (In Russ.) Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997.
14. Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2019;1:83-96. (In Russ.) Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. Качественная клиническая практика. 2019;1:83-96. doi:10.24411/2588-0519-2019-10066.
15. Druzhilov MA, Kuznetsova Tyu, Druzhilova OYu, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main clinical characteristics of patients in selected subjects of the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(4):3544. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. и др. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3544. doi:10.15829/1728-8800-2023-3544.
16. Kanorski SG. Atrial fibrillation in old age: risk management and features of the use of direct oral anticoagulants. Kardiologiya. 2021;61(6):79-87. (In Russ.) Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов. Кардиология. 2021;61(6):79-87. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1627.
17. Thompson L, Maddox T, Lei L, et al. Sex Differences in the Use of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Report From the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) PINNACLE Registry. J Am Heart Assoc. 2017;6(7): e005801. doi:10.1161/JAHA.117.005801.
18. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. Arterialnaya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020;26(2):192-201. (In Russ.) Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г. и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбозмболических осложнений. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):192-201. doi:10.18705/1607419X-2020-26-2-192-201.
19. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593.

Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Нектелиза (tenecteplase) по результатам рандомизированного клинического исследования

Агиров М. М.¹, Адзерихо И. Э.², Исаева Е. Н.^{3,4}, Калинина С. Г.⁵, Кашталап В. В.⁶, Константинов С. Л.⁷, Лапин О. М.⁸, Луганова А. Ю.⁹, Пристром А. М.¹⁰, Рошкаева И. П.¹¹, Рябов В. В.¹², Супрядкина Т. В.¹³, Хаишева Л. А.¹⁴, Шпагина Л. А.¹⁵, Юркин Е. П.¹⁶

Цель. Представить результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) и референтного биологического препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ", Германия) при применении у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) на электрокардиограмме.

Материал и методы. В исследование включены 244 пациента мужского (204) и женского (41) пола от 36 до 75 лет с ИМнСТ. Исследование проводилось в 14 клинических центрах Российской Федерации и 2 центрах Беларуси. Пациенты были рандомизированы в две группы 1:1: 122 пациента получали отечественный биоаналог Нектелиза, 122 пациента — референтный препарат Метализе. Основной критерий эффективности — частота реперфузии миокарда (3 степень коронарного кровотока по критериям TIMI). Оценка безопасности включала анализ нежелательных реакций, геморрагических осложнений тромболитической терапии и иммуногенности.

Результаты. Частота реперфузии миокарда (TIMI 3) составила 53,7% в группе Нектелиза и 57,1% в группе Метализе, что подтверждает терапевтическую эквивалентность препаратов (разница -3,4%, 95% доверительный интервал: от -16,0% до 9,1%). Профиль безопасности препарата Нектелиза был сопоставим с профилем безопасности Метализе, при этом в группе Нектелиза зафиксировано меньше нежелательных реакций (доля пациентов в группе Нектелиза 7,4% vs доли пациентов в группе Метализе 15,7%). Большая часть зарегистрированных нежелательных реакций представляла собой геморрагические осложнения тромболитической терапии (кровотечения различной степени и локализации). За время исследования было отмечено 13 эпизодов кровотечений у 8 пациентов группы Нектелиза и 30 эпизодов кровотечений у 16 пациентов группы Метализе. Частота возникновения больших кровотечений в группе Нектелиза и группе Метализе группы TIMI составляла 0,8% и 2,5%, по классификации ISTH — 0,8% и 3,3%, категории 5b по классификации BARC — 0% и 10%, соответственно. Частота геморрагических инсультов составила 1,2%, все случаи зарегистрированы в группе Метализе.

Заключение. На основании результатов проведенного клинического исследования доказано, что препарат Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) является биологическим аналогом препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ", Германия).

Ключевые слова: тенектеплаза, острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, рандомизированное клиническое исследование, биоаналог.

Отношения и деятельность. Финансирование для этого исследования было предоставлено АО "ГЕНЕРИУМ". АО "ГЕНЕРИУМ" отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись было сделано авторами и одобрено АО "ГЕНЕРИУМ". Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам аналитической лаборатории в лице к.б.н. Лягоскина И. В., научному менеджеру проекта к.м.н. Матюшиной Р. О., операционному менеджеру проекта Онищук А. А., медицинскому монитору д.м.н. Зозуле О. В., специалисту по управлению данными Гутковской Л. А. за сбор и подготовку данных, обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

ID исследования: NCT05601999 clinicaltrials.gov.

¹ГБУЗ Кардиологический диспансер Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия; ²УЗ Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; ³ГБУЗ

Межрегиональный клинко-диагностический центр, Казань, Россия; ⁴ГБУЗ Арская центральная районная больница, Арск, Россия; ⁵ГБУЗ Свердловской области Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи Уральский институт кардиологии, Екатеринбург, Россия; ⁶ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия; ⁷ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия; ⁸ГБУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 4, Пермь, Россия; ⁹КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия; ¹⁰УЗ 1-я городская клиническая больница, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; ¹¹ОГБУЗ Станция скорой медицинской помощи, Томск, Россия; ¹²Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ¹³ГБУЗ Архангельской области Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, Архангельск, Россия; ¹⁴МБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁵ГБУЗ Новосибирской области Городская клиническая больница № 2, Новосибирск, Россия; ¹⁶ГБУЗ Кузбасский центр медицины катастроф им. проф. И. К. Галеева, Кемерово, Россия.

Агиров М. М. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии 2 подразделения РЦБМТ, ORCID: 0009-0001-6952-6874, Адзерихо И. Э. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6572-8842, Исаева Е. Н. — к.м.н., руководитель отдела клинических исследований, врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-2969-7847, Калинина С. Г.* — д.м.н., зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0009-0000-0584-8594, Кашталап В. В. — д.м.н., зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Константинов С. Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Лапин О. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением для лечения больных инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-1288-4478, Луганова А. Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0009-1816-789X, Пристром А. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-5782-8832, Рошкаева И. П. — зав. подстанцией — врач скорой медицинской помощи, ORCID: 0009-0000-5711-2474, Рябов В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Супрядкина Т. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4962-3199, Хаишева Л. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0002-2419-4319, Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551, Юркин Е. П. — к.м.н., зам. директора по медицинской части, ORCID: 0009-0004-6727-5671.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Lana.K@inbox.ru

АЛА — антилекарственные антитела, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, НР — нежелательная реакция, НЯ — нежелательные явления, ПТ — предпочтительный термин, СН — сердечная недостаточность, СНЯ — серьезное нежелательное явление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФК — фармакокинетический, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, FAS — full analysis set, все пациенты, включенные в исследование, РР-популяция — пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола и для которых имелись данные по оценке, по крайней мере, одного параметра эффективности.

Рукопись получена 30.05.2025
 Рецензия получена 20.06.2025
 Принята к публикации 26.06.2025



Для цитирования: Агиров М. М., Адзериho И. Э., Исаева Е. Н., Калинина С. Г., Кашталап В. В., Константинов С. Л., Лапин О. М., Луганова А. Ю., Пристром А. М., Рoshkaeva И. П., Рябов В. В., Супрядкина Т. В., Хаишева Л. А., Шпагина Л. А., Юркин Е. П. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Нектелиза (tenecteplase) по результатам рандомизированного клинического исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6441. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6441. EDN: TTRUUD

Comparative study of clinical efficacy of biosimilar Nektelisa (tenecteplase) based on randomized clinical trial

Agirov M. M.¹, Adzeriho I. E.², Isaeva E. N.^{3,4}, Kalinina S. G.⁵, Kashtalap V. V.⁶, Konstantinov S. L.⁷, Lapin O. M.⁸, Luganova A. Yu.⁹, Pristrom A. M.¹⁰, Roshkaeva I. P.¹¹, Ryabov V. V.¹², Supryadkina T. V.¹³, Khaisheva L. A.¹⁴, Shpagina L. A.¹⁵, Yurkin E. P.¹⁶

Aim. To present the results of a comparative study of the efficacy and safety of the Russian biosimilar Nektelisa (AO GENERIUM, Russia) and the reference biological drug Metalyse (Boehringer Ingelheim Pharma, GmbH & Co. KG, Germany) when used in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 244 male (n=204) and female (n=41) patients aged 36 to 75 years with STEMI. The study was conducted in 14 clinical centers of the Russian Federation and 2 centers in Belarus. Patients were randomized into two groups 1:1 as follows: 122 patients received the domestic biosimilar Nektelisa, and 122 patients received the reference drug Metalyse. The main criterion of efficacy is the myocardial reperfusion rate (TIMI grade 3 coronary flow). Safety assessment included analysis of adverse reactions, hemorrhagic complications of thrombolytic therapy, and immunogenicity.

Results. The incidence of myocardial reperfusion (TIMI grade 3) was 53,7% in the Nektelisa group and 57,1% in the Metalyse group, confirming therapeutic equivalence of the drugs (difference -3,4%, 95% confidence interval: -16,0% to 9,1%). The safety profile of Nektelisa was comparable to that of Metalyse, with fewer adverse events recorded in the Nektelisa group (7,4% in Nektelisa group vs 15,7% in the Metalyse group). Most of the recorded adverse reactions were hemorrhagic complications of thrombolytic therapy (bleeding of varying severity and locations). During the study, 13 bleeding episodes were noted in 8 patients in the Nektelisa group and 30 bleeding episodes in 16 patients in the Metalyse group. The incidence of major bleeding in the Nektelisa and Metalyse groups according to TIMI classification was 0,8% and 2,5%, while according to the ISTH classification — 0,8% and 3,3%, respectively. In addition, BARC type 5b bleeding was revealed in 0% and 10%, respectively. The incidence of hemorrhagic strokes was 1,2%, all of which were registered in the Metalyse group.

Conclusion. The clinical trial proved that Nektelisa (AO GENERIUM, Russia) is a biological analogue of Metalyse (Boehringer Ingelheim Pharma, GmbH & Co. KG, Germany).

Keywords: tenecteplase, acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, randomized clinical trial, biosimilar.

Relationships and Activities. Funding for this study was provided by AO GENERIUM. AO GENERIUM was responsible for the study design, as well as for data collection and analysis. The decision to submit the manuscript was made by the authors and approved by AO GENERIUM. All listed authors meet the authorship criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors.

Acknowledgements. The authors are grateful to the staff of the analytical laboratory represented by candidate of biological sciences Lyagoskin I. V., research project manager, candidate of medical sciences Matyushina R. O., project operations

manager Onishchuk A. A., medical monitor MD Zozulya O. V., data management specialist Gutkovskaya L. A. for data collection and preparation, discussion of the work results, valuable comments and suggestions.

Trial ID: NCT05601999 clinicaltrials.gov.

¹Cardiology Dispensary, Nalchik, Russia; ²Minsk Regional Clinical Hospital, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus; ³Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia; ⁴Arsk Central District Hospital, Arsk, Russia; ⁵Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care Ural Institute of Cardiology, Yekaterinburg, Russia; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ⁷St. Joasaph Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia; ⁸City Clinical Hospital № 4, Perm, Russia; ⁹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital № 1, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus; ¹¹Ambulance Station, Tomsk, Russia; ¹²Cardiology Research Institute — Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; ¹³Vologoshev First City Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia; ¹⁴Rostov-on-Don City Emergency Care Hospital, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁵City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk, Russia; ¹⁶Galeev Kuzbass Center for Disaster Medicine, Kemerovo, Russia.

Agirov M. M. ORCID: 0009-0001-6952-6874, Adzeriho I. E. ORCID: 0000-0001-6572-8842, Isaeva E. N. ORCID: 0000-0002-2969-7847, Kalinina S. G. * ORCID: 0009-0000-0584-8594, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Lapin O. M. ORCID: 0000-0002-1288-4478, Luganova A. Yu. ORCID: 0009-0009-1816-789X, Pristrom A. M. ORCID: 0000-0002-5782-8832, Roshkaeva I. P. ORCID: 0009-0000-5711-2474, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Supryadkina T. V. ORCID: 0000-0003-4962-3199, Khaisheva L. A. ORCID: 0000-0002-2419-4319, Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551, Yurkin E. P. ORCID: 0009-0004-6727-5671.

*Corresponding author: Lana.K@inbox.ru

Received: 30.05.2025 **Revision Received:** 20.06.2025 **Accepted:** 26.06.2025

For citation: Agirov M. M., Adzeriho I. E., Isaeva E. N., Kalinina S. G., Kashtalap V. V., Konstantinov S. L., Lapin O. M., Luganova A. Yu., Pristrom A. M., Roshkaeva I. P., Ryabov V. V., Supryadkina T. V., Khaisheva L. A., Shpagina L. A., Yurkin E. P. Comparative study of clinical efficacy of biosimilar Nektelisa (tenecteplase) based on randomized clinical trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6441. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6441. EDN: TTRUUD

Тромболитическая терапия (ТЛТ) занимает прочное место в ряду способов лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ), несмотря на достижения хирургических методов. При остром инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) введение тромболитических средств рекомендуется во всех слу-

чаях, когда нет возможности выполнить чрескожное эндоваскулярное вмешательство в течение 2 ч от начала симптомов, как можно раньше после постановки диагноза, т.е. на догоспитальном этапе [1].

Тенектеплаза как современный тромболитик третьего поколения демонстрирует высокую эффективность

и безопасность, что подтверждается результатами клинических исследований и находит отражение в клинических рекомендациях¹ [2].

Разработка биоаналогов представляет собой важное направление современной фармацевтической индустрии, обусловленное необходимостью повышения доступности высокоэффективных биологических препаратов для пациентов.

В данной статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) и референтного биологического препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ", Германия) (NCT05601999 clinicaltrials.gov). Препарат Нектелиза, разработанный в качестве биоаналога препарата Метализе, показал высокую степень сопоставимости по показателям специфической активности *in vitro*, фармакодинамики *in vivo*, токсикокинетики, иммуногенности и общетоксического действия. По итогам пилотного сравнительного исследования I фазы были получены данные об отсутствии различий по изучаемым параметрам безопасности, иммуногенности, фибринолитической активности, эффективности и фармакокинетики, что послужило основанием для продолжения клинической разработки препарата Нектелиза и проведения настоящего исследования.

Целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препаратов Нектелиза и Метализе у пациентов с ИМпСТ.

Материал и методы

Данное исследование было многоцентровым рандомизированным простым слепым сравнительным исследованием в параллельных группах эффективности и безопасности препаратов Нектелиза и Метализе у пациентов с острым ИМпСТ с централизованной заслепленной оценкой результатов коронарографии. Исследование проводилось в период с 2021 по 2024 гг на базе 14 клинических центров на территории Российской Федерации и 2 клинических центров на территории Республики Беларусь. Проведение исследования было одобрено регуляторными органами Российской Федерации и Республики Беларусь. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, с правилами ICH GCP, правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС № 79 от 03 ноября 2016 г. Все документы исследования прошли локальную этическую экспертизу во всех клинических центрах. Каждым пациентом данного исследования было подписано информированное согласие до выполнения каких-либо процедур исследования.

Критерии отбора пациентов. В исследование были включены пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет на момент подписания фор-

мы информированного согласия с диагнозом ИМпСТ, установленном в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [1].

Критерии не включения были определены в соответствии принципом безопасности участников исследования. Надлежащей клинической практики, с соблюдением противопоказаний и ограничений, описанных в инструкции референтного препарата Метализе. Основное ограничение состояло в предотвращении участия в исследовании пациентов с заболеваниями и состояниями, существенно повышающими риск возникновения кровотечений различной локализации. Также критерии не включения обеспечивали минимизирование возможного влияния препаратов сопутствующей терапии на фармакокинетику и фармакодинамику исследуемой терапии.

Процедуры исследования. Исследование состояло из периода скрининга (до 6 ч с момента появления симптомов ОИМ), периода сравнительного лечения (введение препарата Нектелиза/Метализе не позднее 6 ч от начала заболевания) и периода наблюдения до 90 дней, из которых до 7 дней в условиях стационара. Исследуемые препараты вводились путем быстрой однократной внутривенной инъекции, доза препаратов рассчитывалась в зависимости от массы тела, максимальная доза не превышала 10000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Введение препаратов осуществлялось на догоспитальном этапе в клинических центрах с собственной выездной бригадой скорой помощи или в стационаре в условиях отделения кардиореанимации или ангиографии под наблюдением врача-исследователя. Оценка эффективности и безопасности проводилась в дни 1, 2, 3, 7, 30 (заочно) и 90 (заочно).

Критерии оценки. Основным критерием оценки эффективности в исследовании являлась частота реперфузии миокарда при применении препаратов Нектелиза и Метализе по результатам независимой оценки коронарографии (3 степень коронарного кровотока по критериям TIMI). Коронарография проводилась всем пациентам в течение 24 ч, но не ранее 3 ч от начала введения препаратов в случае успешного тромболизиса или немедленно — при отсутствии эффекта от ТЛТ по данным электрокардиографии (ЭКГ) (снижение сегмента ST менее чем на 50% через 60 мин после начала введения). Централизованная независимая оценка эффективности реперфузии миокарда по результатам коронарографии осуществлялась как минимум двумя сертифицированными специалистами (рентгеноэндоваскулярными хирургами), неосведомленными о целях и задачах настоящего исследования и назначенной терапии.

Дополнительные критерии эффективности включали оценку частоты реперфузии миокарда по результатам независимой оценки коронарографии (3 или 2 степень коронарного кровотока по критериям TIMI), частоты реперфузии миокарда по данным ЭКГ по снижению сегмента ST на 30%, 50%, 70% и более через 90 мин от начала введения препарата, динамики уровней тропо-

¹ World Health Organization (WHO). (2020). Guidelines for the management of acute myocardial infarction. <https://www.who.int>.

нина Т и креатинкиназы МВ, смертности в течение 90 дней после перенесенного ИМ, сердечно-сосудистой смертности в период 30 и 90 дней после перенесенного ИМ, частоты развития постинфарктных осложнений за исключением нарушений ритма (истинного кардиогенного шока, клинических признаков застойной сердечной недостаточности (СН), острой аневризмы левого желудочка (ЛЖ), разрыва сердца, ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, инфаркта мозга) в первые 30 дней, частоты развития комбинированных событий "смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) + рецидив ИМ + инсульт" и "смерть от ССЗ + рецидив ИМ + инсульт + СН" в течение 30 дней после перенесенного ИМ.

Показателями фибринолитической активности являлись динамика уровней фибриногена и D-димера.

В рамках сравнительного изучения фармакокинетики были рассчитаны следующие параметры: AUC_{0-t} — площадь под кривой "концентрация-время" от момента введения до времени t , C_{max} — максимальная концентрация (нг/мл), AUC_{inf} — площадь под кривой "концентрация — время" от нулевого до бесконечности, T_{max} — время достижения максимальной концентрации, $T_{1/2}$ — период полувыведения, K_{el} — константа элиминации, Cl — клиренс, V_d — кажущийся объем распределения.

К оцениваемым показателям безопасности ТЛТ относились частота и тяжесть геморрагических осложнений (тяжесть определялась по классификации группы TIMI, по классификации BARC и по классификации ISTH), частота развития геморрагического инсульта, частота и тяжесть других нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением препаратов, исследуемые показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также количество и доля пациентов с наличием антилекарственных антител (АЛА); титр АЛА и их нейтрализующая активность.

Статистический анализ. Пациенты, рандомизированные с помощью Интерактивной автоматизированной системы, были распределены в две группы лечения в соотношении 1:1. Анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения Stata версии 18².

При проведении статистического анализа было изучено четыре популяции пациентов: все пациенты, включенные в исследование (FAS, full analysis set), все пациенты, получившие исследуемый или референтный препарат (популяция безопасности), пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола и для которых имелись данные по оценке, по крайней мере, одного параметра эффективности (PP-популяция), популяция для анализа фармакокинетических (ФК) параметров.

Для анализа основного критерия эффективности проводилось построение двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для разности долей пациентов

с реперфузией миокарда в сравниваемых группах с установленной двусторонней границей эквивалентности $\pm 20\%$. Для оценки значения p использован χ^2 -критерий. Пациенты, у которых отсутствовали данные коронарографии, не включались в FAS- и PP-популяции при проведении анализа первичной конечной точки эффективности. Для анализа дополнительных критериев эффективности использовался χ^2 -критерий и, в случае необходимости, точный тест Фишера. Для учета влияния различных ковариат (пол, возраст, данные анамнеза и др.) использовалось построение модели логистической регрессии. При этом для каждого включенного параметра была дана точечная оценка для соотношения шансов, а также 95% ДИ для соотношения шансов.

Для оценки смертности и сердечно-сосудистой смертности после перенесенного ОИМ использовались метод Каплана-Мейера и регрессия Кокса. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста.

Для анализа динамики уровней тропонина Т и креатинкиназы МВ, а также уровня фибриногена и D-димера использовалось построение обобщенной линейной модели (GLM). В зависимости от типа распределения переменных для *post-hoc* попарного межгруппового сравнения данных на скрининге и на различных визитах использовался t-тест либо критерий Манна-Уитни.

Для оценки индивидуальных значений ФК-параметров использовались актуальные значения времени взятия образца. Анализ данных на нормальность распределения был проведен при помощи критерия Шапиро-Уилка, а также с помощью теста на асимметрию и эксцесс. Для статистического анализа ФК-параметров и обработки ФК-кривых использовали программы Stata 18 и PkSolver.

Кодировка НЯ производилась в соответствии со словарем медицинских терминов для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Частота развития НЯ рассчитывалась для каждого класса систем органов и по предпочтительному термину (ПТ) по каждому препарату. Для межгруппового сравнения этих показателей использовался χ^2 -критерий либо точный тест Фишера (в зависимости от типа распределения переменных). Для оценки динамики лабораторных показателей и показателей жизненно важных функций использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM-ANOVA) либо тест Фридмана. Для *post-hoc* попарного сравнения изменений указанных показателей относительно скрининга использовался парный t-тест (в зависимости от типа распределения переменных). При межгрупповом сравнении изменений относительно скрининга использовался t-тест либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от типа распределения переменных). Для сравнительной оценки частоты образования АЛА был использован χ^2 -критерий или в случае необходимости точный тест Фишера (в зависимости от типа распределения переменных).

² Stata Statistical Software: Release 18. College Station T: SL, 2.

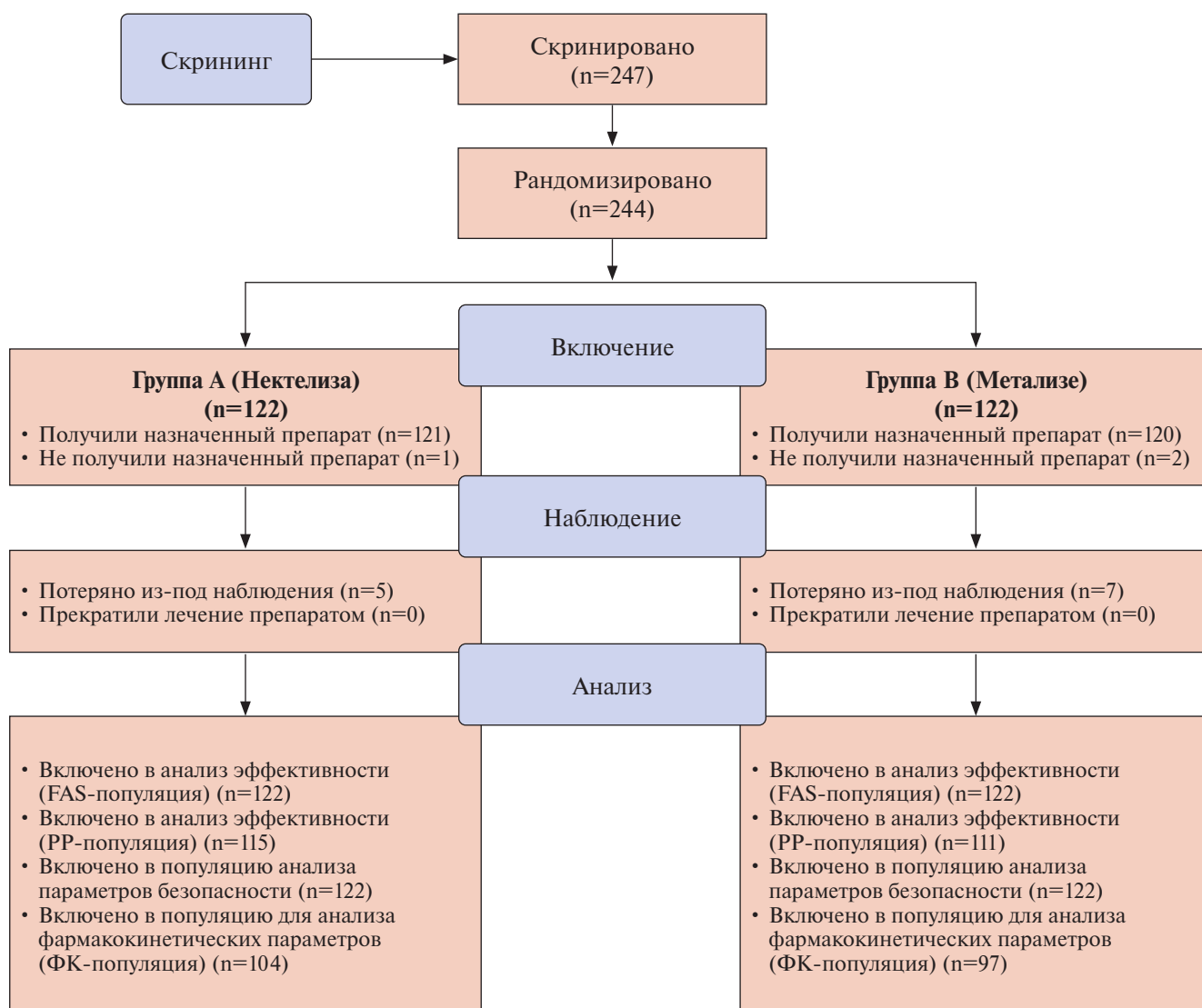


Рис. 1. Распределение пациентов исследования.

Результаты

В исследовании было скринировано 247 пациентов, 244 из которых (98,8%) соответствовали критериям включения/невключения и были рандомизированы в исследование в соотношении 1:1 (FAS-популяция) (по 122 пациента в каждой группе лечения). В анализ параметров безопасности были включены данные 243 пациентов (99,6%), поскольку один пациент в группе Метализе досрочно выбыл из исследования, не получив введение назначенного препарата, и был исключен из состава популяции безопасности. Двоим пациентам ошибочно был введен препарат, не соответствующий распределению, в связи с чем в анализ параметров безопасности данные пациенты были включены по фактически полученному лечению. Распределение пациентов в популяциях приведено на рисунке 1.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 36 до 75 лет. Средний возраст составил $59,4 \pm 9,4$ лет

в группе А (Нектелиза) и $57,9 \pm 9,8$ лет в группе В (Метализе). Большая часть пациентов были мужского пола (83,2%), европеоидной расовой принадлежности (99,6%). Были выявлены статистически значимые различия в распределении пациентов по полу между группами, однако при проведении анализа первичного критерия эффективности построение модели логистической регрессии показало, что фактор пола не влиял на шансы достижения 3 степени коронарного кровотока по критериям TIMI. Среди перенесенных и сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировались нарушения со стороны сосудов, нарушения со стороны сердца и нарушения метаболизма и питания. Анализ данных по элевации сегмента ST ЭКГ в 12 отведениях на этапе скрининга показал, что группы были сопоставимы по значениям элевации ST во всех отведениях ($p > 0,05$). Таким образом, проведенный анализ показал, что группы лечения были сопоставимы



- **Нектелиза** – первый зарегистрированный в России **биоаналог тенектеплазы** для тромболитической терапии **острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта** у пациентов старше 18 лет^{1,2}
- **Нектелиза** – полный цикл производства на территории Российской Федерации по международным **стандартам GMP²**

Торговое наименование: Не́ктелиза®

Международное непатентованное наименование: тенектеплаза

Регистрационный номер: ЛП-№(009170)-(РГ-RU)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Состав: каждый флакон препарата содержит 50 мг (10 000 ЕД) тенектеплазы. Вспомогательные вещества: аргинин, полисорбат 20, фосфорная кислота. Каждый стеклянный флакон растворителя содержит 10 мл воды для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; ферменты.

Показания. 1. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ) у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет. 2. Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта (ОИИ) в течение 4,5 часов с момента появления симптомов и после исключения внутричерепного кровоизлияния

Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу (тенектеплазе) или к любому другому вспомогательному веществу; применение препарата противопоказано в случаях повышенного риска развития кровотечений (см. полную инструкцию).

Способ применения и дозы. Доза рассчитывается в зависимости от массы тела (см. полную инструкцию), необходимая доза вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции (болюсно) в течение 5–10 секунд. 1. Острый инфаркт миокарда: не позднее 6 ч. с начала возникновения симптомов, максимально – 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы); 2. Острый ишемический инсульт: не позднее, чем через 4,5 часа после появления симптомов и после исключения внутричерепного кровоизлияния, максимально 5000 единиц (25 мг тенектеплазы).

Побочное действие. Наиболее частым побочным эффектом, связанным с применением тенектеплазы, является кровотечение. Кровотечение в любом месте/полости тела может привести к жизнеугрожающей ситуации. Профиль безопасности тенектеплазы при ОИМ и ОИИ не отличается кроме возникновения реперфузионных аритмий при ОИМ и более высокой частоты внутричерепных кровоизлияний при ОИИ. Для ознакомления с побочными эффектами ознакомьтесь с официальной инструкцией по применению лекарственного препарата.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Не́ктелиза®

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Не́ктелиза ЛП-№(009170)-(РГ-RU) от 10.03.25; <https://grls.rosminzdrav.ru>;

2. <https://www.generium.ru>

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский,
п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

	Группа А (Нектелиза), n=122	Группа Б (Метализе), n=122	p
Демографические данные			
Возраст, лет (M±SD)	59,4±9,4	57,9±9,8	0,223
Масса тела, кг (M±SD)	83,6±15,6	82,9±13,4	0,707
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	28,1±4,6	27,7±4,1	0,438
Пол (м/ж) (n (%))	95/27 (77,8/22,1)	108/14 (88,5/11,5)	0,026
Данные анамнеза по классам систем органов и предпочтительным терминам			
Нарушения со стороны сосудов (N (%))	105 (86,1%)	102 (85,0%)	0,592
— артериальная гипертензия	103 (84,4%)	100 (82%)	0,607
Нарушения со стороны сердца (N (%))	97 (79,5%)	92 (75,4%)	0,444
— сердечная недостаточность	45 (36,9%)	36 (29,5%)	0,221
— хроническая сердечная недостаточность	31 (25,4%)	27 (22,1%)	0,547
— стенокардия	17 (13,9%)	13 (10,7%)	0,436
— инфаркт миокарда	10 (8,2%)	12 (9,8%)	0,655
Нарушения метаболизма и питания (N (%))	92 (75,4%)	88 (72,1%)	0,560
— дислипидемия	60 (49,2%)	53 (43,4%)	0,369
— ожирение	38 (31,1%)	34 (27,9%)	0,574
— гипергликемия	13 (10,7%)	15 (12,3%)	0,688
— гиперхолестеринемия	12 (9,8%)	15 (12,3%)	0,540
— сахарный диабет 2 типа	12 (9,8%)	12 (9,8%)	1,000

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

по исходным характеристикам. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее часто (от 50% до 100%) сопутствующее медикаментозное лечение пациентов включало антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, применение препаратов группы бета-адреноблокаторов, анальгезирующих средств, рентген-контрастных веществ, препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему и других препаратов для лечения заболеваний сердца, что соответствует стандартам оказания медицинской помощи пациентам с ОИМ. В соответствии с действующими стандартами лечения пациентов с ОИМ в качестве немедикаментозного лечения применялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В ходе исследования ЧКВ было проведено практически всем выжившим пациентам. Исключение составили 5 выживших пациентов, которым не было выполнено ЧКВ по различным причинам (у троих пациентов отсутствовали показания для проведения ЧКВ, 1 пациенту проведение ЧКВ было противопоказано, т.к. диаметр инфаркт-связанной артерии был <1 мм, одному пациенту ЧКВ не было выполнено по техническим причинам).

Эффективность

По результатам независимой оценки коронарографии достижение реперфузии миокарда (TIMI 3) в популяции FAS было выявлено у 65 пациентов из 121 (53,7%) в группе А (Нектелиза) и у 68 пациентов из 119 (57,1%) в группе Б (Метализе). Средняя разница составила -3,4% с 95% ДИ от -16,0% до 9,1%. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,594). Полученный 95% ДИ для FAS-

популяции находился в пределах установленных границ эквивалентности $\pm 20\%$. Аналогичный результат был получен для РР-популяции: средняя разница между группами составила -5,1% с 95% ДИ от -18,1 до 7,8%. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,438). Полученный 95% ДИ для РР-популяции также находился в пределах установленных границ эквивалентности $\pm 20\%$. Результаты анализа эффективности ТЛТ по данным независимой оценки КАГ представлены в таблице 2.

Для учета влияния различных ковариат (пол, возраст) было проведено построение модели логистической регрессии для шансов достижения реперфузии (TIMI 3). Анализ не выявил факторов, имеющих статистически значимую ассоциацию с шансами достижения коронарного кровотока TIMI 3 как в FAS-популяции, так и в РР-популяции (p>0,05).

Анализ данных по результатам независимой оценки коронарографии показал, что реперфузия (TIMI 3+2) в популяции FAS была достигнута у 70,3% группы А (Нектелиза) и у 69,8% группы Б (Метализе). Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,933), среднее значение величины различий составило 0,5% с 95% ДИ от -11,1% до 7,7%. Аналогичные результаты были получены в популяции РР: реперфузия миокарда была достигнута у 69,6% пациентов группы А (Нектелиза) и у 70,9% пациентов группы Б (Метализе) (среднее значение для разности -1,3% (95% ДИ от -13,3% до 10,6%), p=0,826). В целом между группами по достижению любой степени коронарного кровотока в пораженном сосуде по критериям TIMI

Таблица 2

Данные по частоте достижения реперфузии миокарда по результатам независимой оценки коронарографии

Группа	FAS-популяция		PP-популяция	
	Реперфузия миокарда TIMI 3	P (χ²)	Реперфузия миокарда TIMI 3	P (χ²)
Группа А (Нектелиза)	65/121 (53,7%)	0,594	61/115 (53,0%)	0,438
Группа Б (Метализе)	68/119 (57,1%)		64/110 (58,2%)	
95% ДИ для разности	-3,4% (-16,0%; 9,1%)		-5,1% (-18,1%; 7,8%)	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, FAS — full analysis set, все пациенты, включенные в исследование, PP-популяция — пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола и для которых имелись данные по оценке, по крайней мере, одного параметра эффективности.

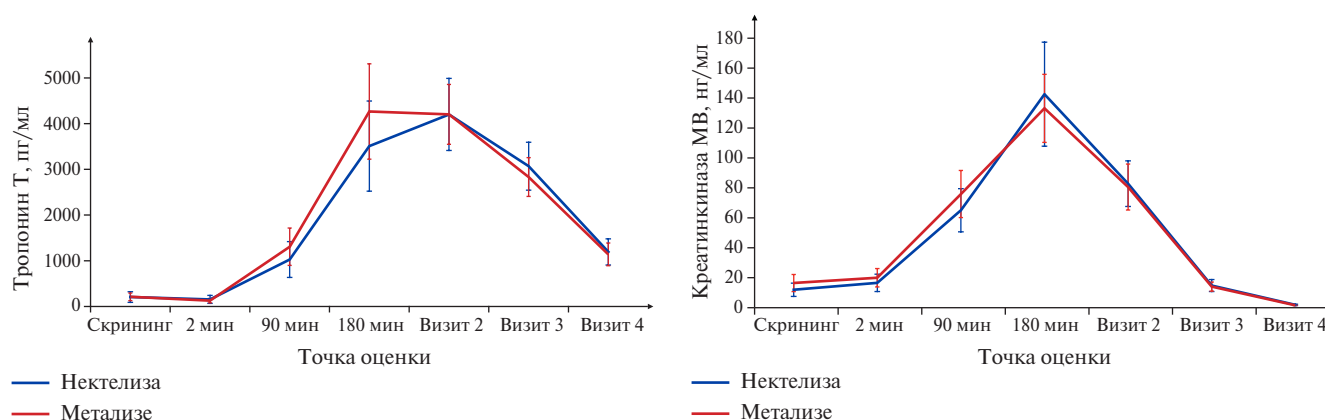


Рис. 2. Сравнительная динамика уровней тропонина Т и креатинкиназы МВ входе исследования (до введения, через 2 мин, 180 мин, 360 мин, на 2, 3 и 7 день после введения исследуемого препарата/референтного препарата).

не было выявлено статистически значимых отличий ни в FAS-популяции, ни в PP-популяции ($p > 0,05$).

Анализ частоты реперфузии миокарда при применении препаратов Нектелиза и Метализе по данным ЭКГ через 60 мин от начала введения препарата показал, что реперфузия миокарда (снижение сегмента ST $\geq 50\%$) в FAS-популяции наступила у 57,5% в группе А (Нектелиза) и у 67,8% в группе Б (Метализе) ($p = 0,233$). Аналогичные результаты получены для PP-популяции.

Анализ маркеров ОИМ (тропонина Т и креатинкиназы МВ) показал динамику, характерную для клинического течения ОИМ. Статистически значимых различий между группами ни в одной точке не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 2).

Для оценки смертности и сердечно-сосудистой смертности за время исследования был использован метод Каплана-Мейера (рис. 3). Статистически значимых отличий между группами лечения не выявлено (FAS-популяция, $p = 0,524$; PP-популяция, $p = 0,319$). За время исследования умерло 10 пациентов (4 пациента группы А, 6 пациентов группы Б), из них 4 пациента от сердечно-сосудистых причин (по 2 пациента в каждой группе) в первые 30 дней после перенесенного ОИМ.

Анализ данных по результатам регистрации постинфарктных осложнений (истинного кардиогенного шока, клинических признаков застойной СН, острой аневризмы ЛЖ, разрыва сердца, ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, инфаркта мозга) по-

казал, что среди постинфарктных осложнений наиболее часто регистрировались клинические признаки застойной СН в обеих группах лечения: у 17,2% пациента в группе А (Нектелиза) и у 20,5% пациентов в группе Б (Метализе). Все остальные осложнения встречались с частотой $< 5\%$. Аналогичные данные были получены для PP-популяции. Статистически значимых отличий между группами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Комбинированные события "смерть от ССЗ + рецидив ИМ + инсульт" были зарегистрированы у 2,5% пациентов группы А (Нектелиза) и у 6,6% пациентов группы Б (Метализе). Комбинированные события "смерть от ССЗ + рецидив ИМ + инсульт + СН" были зарегистрированы у 19,7% пациентов из группы А (Нектелиза) и у 26,2% пациентов из группы Б (Метализе). Схожая частота развития комбинированных событий наблюдалась в PP-популяции. Между группами не было статистически значимых отличий по частоте развития комбинированных событий в течение 30 сут. после перенесенного ОИМ ($p > 0,05$).

Анализ показал, что исследуемый препарат Нектелиза эквивалентен референтному препарату Метализе по основному критерию эффективности. Было показано отсутствие различий по всем дополнительным критериям оценки эффективности.

Показателями фибринолитической активности являлись динамика уровней фибриногена и D-димера и определялись на скрининге, сразу после введения, через 180 и 360 мин после введения исследуемого и рефе-

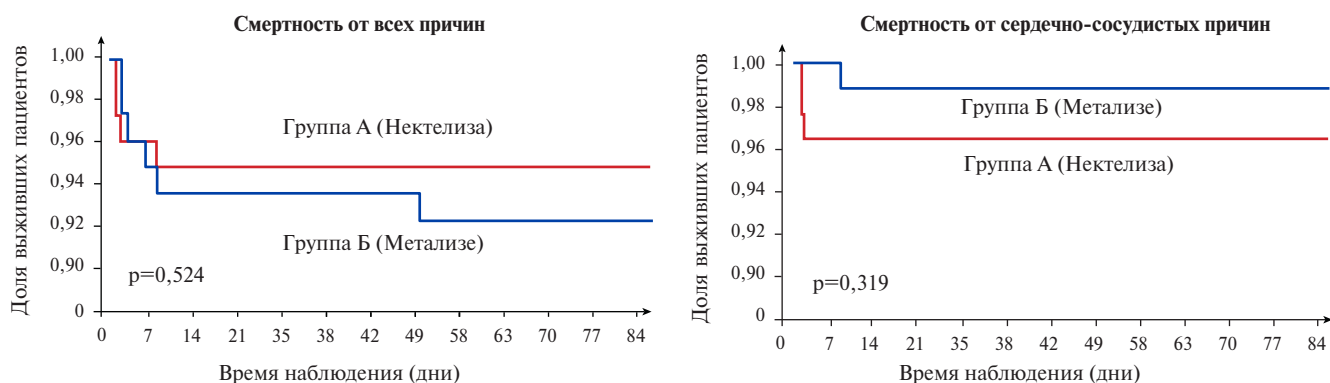


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера для смертности за время исследования (FAS-популяция).

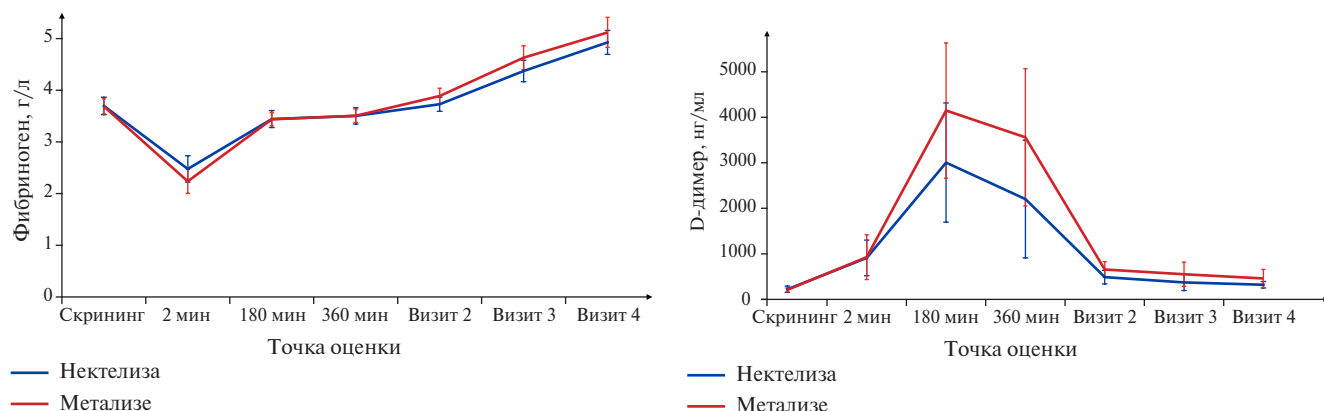


Рис. 4. Сравнительная динамика уровней показателей фибринолитической активности в ходе исследования (до введения, через 2 мин, 180 мин, 360 мин, на 2, 3 и 7 день после введения исследуемого препарата/референтного препарата).

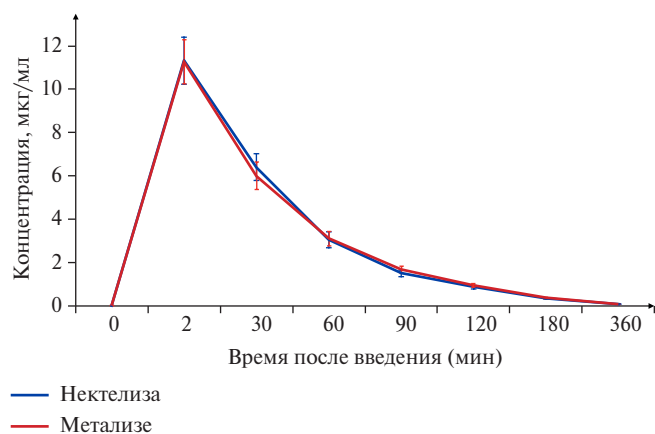


Рис. 5. Усредненные ФК-кривые (ФК-популяция).

референтного препарата в дни 2, 3 и 7 (рис. 4). При межгрупповом сравнении не было выявлено статистически значимых отличий по уровням фибриногена и D-димера в каждой из точек в обеих популяциях ($p > 0,05$).

Фармакокинетика

Для оценки индивидуальных значений ФК-параметров были использованы актуальные значения времени взятия образца. На рисунке 5 приведены усредненные ФК-кривые "концентрация — время". Были получены следующие значения ФК-параметров (указаны

медианы и Q1, Q3): в группе исследуемого препарата Нектелиза $AUC_{0-t} = 540,52$ (409,07, 691,77) мкг×мин/мл, $C_{max} = 11,08$ (8,71, 13,73) мкг/мл, $AUC_{0-inf} = 557,07$ (418,21, 739,03) мкг×мин/мл, $T_{max} = 2$ (2, 2) мин, $T_{1/2} = 69,3$ (62,5, 74,1) мин, $K_{el} = 0,0100$ (0,0093, 0,0111) мин⁻¹, $Cl = 80,03$ (59,50, 103,81) мл/мин, $V_d = 7,98$ (5,83, 10,04) л; в группе референтного препарата Метализе $AUC_{0-t} = 538,61$ (455,36, 657,31) мкг×мин/мл, $C_{max} = 11,19$ (8,91, 13,64) мкг/мл, $AUC_{0-inf} = 550,42$ (466,45, 671,28) мкг×мин/мл, $T_{max} = 2$ (2, 2) мин, $T_{1/2} = 66,3$ (61,7, 72,2) мин, $K_{el} = 0,0105$ (0,0096, 0,0112) мин⁻¹, $Cl = 80,80$ (61,84, 95,60) мл/мин, $V_d = 7,92$ (5,64, 10,27) л.

Статистически значимых отличий между группами по концентрации тенектеплазы в образцах крови пациентов ни в одной из измеряемых временных точек не выявлено ($p > 0,05$), что говорит о схожести ФК-профилей исследуемого препарата Нектелиза и референтного препарата Метализе. Проведенное межгрупповое сравнение ФК параметров C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , T_{max} , $T_{1/2}$, K_{el} , Cl , V_d не выявило статистически значимых отличий между группами ($p > 0,05$).

Безопасность

Данные 243 пациентов, получивших однократное введение исследуемого препарата Нектелиза или препарата сравнения Метализе, были учтены для анализа

Таблица 3

НЯ, по мнению исследователя, связанные с введением исследуемого препарата (НР)

Описание	Группа А (Нектелиза), N=122		Группа Б (Метализе), N=121		p-value
	N	%	N	%	
Любой предпочтительный термин	9	7,4	19	15,7	0,042
Общие нарушения и реакции в месте введения	4	3,3	6	5,0	0,539
Гематома в месте инъекции	4	3,3	5	4,1	0,749
Гематома в месте прокола сосуда	0	0,0	1	0,8	0,498
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	2	1,6	7	5,8	0,102
Гематурия	2	1,6	7	5,8	0,102
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2	1,6	6	5,0	0,172
Спонтанная гематома	0	0,0	5	4,1	0,029
Анемия	1	0,8	1	0,8	1,000
Постгеморрагическая анемия	1	0,8	0	0,0	1,000
Желудочно-кишечные нарушения	2	1,6	3	2,5	0,684
Десневое кровотечение	1	0,8	1	0,8	1,000
Пищеводное кровотечение	0	0,0	2	1,7	0,247
Желудочно-кишечное кровотечение	1	0,8	0	0,0	1,000
Гематемезис	1	0,8	0	0,0	1,000
Нарушения со стороны нервной системы	0	0,0	3	2,5	0,122
Геморрагический инсульт	0	0,0	3	2,5	0,122
Нарушения со стороны сердца	0	0,0	2	1,7	0,247
Стенокардия	0	0,0	1	0,8	0,498
Брадикардия	0	0,0	1	0,8	0,498
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	0	0,0	2	1,7	0,247
Кровоподтек	0	0,0	1	0,8	0,498
Реоклюзия коронарной артерии	0	0,0	1	0,8	0,498
Нарушения со стороны сосудов	0	0,0	2	1,7	0,247
Гематома	0	0,0	1	0,8	0,498
Гипотензия	0	0,0	1	0,8	0,498
Лабораторные и инструментальные данные	1	0,8	0	0,0	1,000
Снижение количества тромбоцитов	1	0,8	0	0,0	1,000
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1	0,8	0	0,0	1,000
Носовое кровотечение	1	0,8	0	0,0	1,000

безопасности. Всего в исследовании было зарегистрировано 753 эпизода НЯ, развившихся у 213 пациентов. При сравнении по любому ПТ статистически значимых различий по частоте НЯ между группами лечения не было ($p=0,981$).

Среди всех зарегистрированных НЯ только 15 эпизодов имели связь с исследуемым препаратом Нектелиза, 35 НЯ имели связь с референтным препаратом Метализе. Таким образом, доля пациентов с нежелательными реакциями (НР) в группе А (Нектелиза) составила 7,4%, в группе Б (Метализе) составила 15,7%. Большая часть НР представляла собой геморрагические осложнения ТЛТ. При межгрупповом сравнении по любому ПТ доля пациентов с НР в группе Б (Метализе) была достоверно выше ($p=0,042$). Также статистически достоверная разница зарегистрирована в доле пациентов с НР "спонтанная гематома" за счет большего количества пациентов группы Б (Метализе) ($p=0,029$). По остальным НР статистически значи-

мых отличий между группами лечения не выявлено ($p>0,05$) (табл. 3).

Все зарегистрированные НР описаны ранее в литературе и инструкции референтного препарата.

Критериям серьезности в исследовании отвечали 55 эпизодов (СНЯ), развившихся у 40 пациентов: 24 у 19 пациентов в группе А (Нектелиза) и 31 у 21 пациента в группе Б (Метализе). Статистически значимых различий по числу СНЯ между группами лечения не выявлено ($p>0,05$). Три СНЯ, завершившиеся летальным исходом, имели связь с применением референтного препарата Метализе, представляли собой геморрагические осложнения ТЛТ (геморрагический инсульт).

За время исследования было отмечено 43 эпизода НЯ у 24 пациентов, которые были квалифицированы, как геморрагические осложнения ТЛТ, и были связаны с исследуемой терапией. Оценка частоты и тяжести геморрагических осложнений проводилась по трем классификациям: группы TIMI, BARC и ISTH. Межгрупповое

Таблица 4

Частота развития геморрагических осложнений по критериям группы TIMI

Показатель	Группа А (Нектелиза), N=122		Группа Б (Метализе), N=121		p-value
	Число пациентов	%	Число пациентов	%	
Большие кровотечения	1	0,8%	3	2,5%	0,255
Умеренные кровотечения	0	0,0%	2	1,7%	
Минимальные кровотечения	7	5,7%	11	9,1%	
Геморрагический инсульт	0	0%	3	2,5%	0,122

сравнение не выявило статистически значимой разницы по частоте и тяжести геморрагических осложнений ни в одной из классификаций ($p>0,05$).

В соответствии с классификациями группы TIMI к большим кровотечениям относились 6 НЯ: 3 случая геморрагического инсульта, желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью, постгеморрагическая анемия, которые развились у 4 пациентов. Частота развития геморрагических осложнений в каждой группе представлена в таблице 4.

По классификации ISTH было определено 7 эпизодов больших кровотечений — 3 случая геморрагического инсульта, желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью, постгеморрагическая анемия, пищеводное кровотечение, 3 из которых развились у 1 пациента группы А (Нектелиза) и 4 у 4 пациентов группы Б (Метализе). Все фатальные кровотечения (type 5b) по классификации BARC представляли собой геморрагические инсульты.

Частота развития геморрагических инсультов составила 1,2% в популяции безопасности, при этом все 3 случая зарегистрированы у пациентов группы Б (Метализе) (2,5%), все завершились летальным исходом.

Около половины всех зарегистрированных НЯ (49,5%) разрешились без последствий, 1,3% НЯ завершились летальным исходом. Всего в исследовании было зарегистрировано 10 летальных исходов: 4 в группе А (Нектелиза) и 6 в группе Б (Метализе). Межгрупповое сравнение по исходам НЯ выявило статистически значимые различия ($p=0,028$), при этом отличия в долях пациентов незначительные, и не имеют клинической значимости, учитывая особенности исследуемой популяции.

Большинство НЯ не требовали медикаментозной коррекции (70,7%). В отношении 29,3% эпизодов НЯ для их купирования потребовалось медикаментозное лечение, проведение повторного ЧКВ или другие методы лечения. Статистически значимых отличий между группами по принятым мерам в отношении НЯ не зарегистрировано ($p=0,934$).

Оценка лабораторных показателей, параметров физикального обследования, жизненно важных функций организма, ЭКГ также не выявило существенных различий между группами.

Анализ показателей иммуногенности не выявил статистически значимых отличий между группами по частоте обнаружения АЛА ($p>0,05$). Нейтрализующие антитела к тенекеплазе определялись у двух пациен-

тов (по одному в каждой группе лечения) на 7 день. Ни у одного из пациентов с наличием АЛА не было зарегистрировано реакций гиперчувствительности.

Обсуждение

Разработка и исследования биоаналогов в Российской Федерации проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности оригинальному препарату.

В статье представлены результаты многоцентрового рандомизированного простого слепого исследования в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Нектелиза в сравнении с препаратом Метализе у пациентов с острым ИМпСТ с централизованной заслепленной оценкой результатов коронарографии.

В качестве первичной конечной точки исследования выбрана доля пациентов с ангиографической реперфузией 3 степени по критериям TIMI. Частота достижения полной реваскуляризации (реперфузия TIMI 3) инфаркт-связанной артерии на 90 мин является релевантной клинической конечной точкой, поскольку она высоко коррелирует с достижением клинических исходов, таких как смертность и функция ЛЖ³ [3]. По сравнению со степенью реперфузии TIMI 2, полная реваскуляризация в течение 90 мин после проведения тромболизиса ассоциируется с 46% снижением уровня смертности⁴. В опубликованном метаанализе по оценке связи степени восстановления коронарного кровотока, смертностью и клиническими исходами Anderson JL, et al. было показано, что полная реперфузия (TIMI 3) является положительным прогностическим фактором для выживаемости, степени восстановления функции ЛЖ, восстановления скорости нормализации уровня сердечных ферментов и низкого риска развития СН [4]. Общая смертность по 5 исследованиям, включенным в метаанализ, составила 8,8% для TIMI 0-1; 7,0% для TIMI 2 и 3,7% для TIMI 3 ($p<0,0001$ при сравнении TIMI 3 и TIMI <3, и $p<0,001$ при сравнении TIMI 3 и 2).

³ Guideline on clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome EMA/CHMP/760125/2016 20 July 2017.

⁴ Fath-Ordubadi F, Huehns T, Al-Mohammad A, et al. 1022-105 TIMI Grade 2 Flow is not Equivalent to TIMI 3: Implications for the Use of Thrombolytic Therapy. A Meta-Analysis of the Trials. JACC. 1995 Feb, 25 (2_Supplement_1) 401A. doi:10.1016/0735-1097(95)93121-R.

Настоящее исследование проводилось с целью показать, что доля пациентов с ангиографической реперфузией 3 степени в группе исследуемого препарата не будет отличаться от доли пациентов в группе сравнения более чем на 20% (абсолютная разница).

По результатам независимой оценки коронарографии 3 степень коронарного кровотока по критериям TIMI в популяции FAS была выявлена у 53,7% в группе А (Нектелиза) и у 57,1% в группе Б (Метализе). Средняя разница составила -3,4% с 95% ДИ от -16,0% до 9,1%. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,594$). Таким образом, полученный 95% ДИ для FAS-популяции находился в пределах установленных границ эквивалентности $\pm 20\%$. Полученные данные согласуются с результатами опорного исследования референтного препарата, на основании которого производился расчет выборки (частота реперфузии TIMI 3-62,7%) [5].

По дополнительным конечным точкам эффективности также не выявлено статистически значимых различий между группами лечения.

Не было выявлено статистически значимых различий между препаратами Нектелиза и Метализе по воздействию на уровни фибриногена и D-димера в динамике у пациентов с ОИМ, что свидетельствует о том, по что исследуемый препарат Нектелиза и референтный препарат Метализе обеспечивают одинаковые фармакодинамические эффекты.

Препарат Нектелиза продемонстрировал профиль безопасности схожий с профилем безопасности препарата Метализе.

Среди всех зарегистрированных в ходе исследования НЯ 15 эпизодов имели связь с исследуемым препаратом Нектелиза, 35 НЯ имели связь с референтным препаратом Метализе. Доля пациентов с НР в группе А (Нектелиза) составила 7,4%, в группе Б (Метализе) составила 15,7%. При межгрупповом сравнении по развитию любого НР доля пациентов в группе Б (Метализе) была достоверно выше ($p=0,042$). Также статистически достоверная разница в доле пациентов с зафиксированной спонтанной гематомой за счет пациентов группы Метализе ($p=0,029$). Данное отличие вероятно обусловлено влиянием коморбидного фона пациентов, а также потенцирующим действием препаратов сопутствующей терапии (например, антиагрегантов и антикоагулянтов). По остальным НР статистически значимых

отличий между группами лечения не выявлено ($p>0,05$). Большая часть НР представляла собой геморрагические осложнения ТЛТ. Все зарегистрированные НР описаны ранее в литературе и инструкции референтного препарата⁵. Частота развития геморрагических инсультов составила 1,2% в популяции безопасности, при этом все 3 случая зарегистрированы у пациентов группы Б (Метализе). Данные по частоте развития внутричерепных кровоизлияний (в т.ч. геморрагического инсульта) согласуются с литературными данными по референтному препарату — частота возникновения внутричерепных кровоизлияний при ТЛТ, предшествующей ЧКВ, составляет ~1,6%⁵.

Заключение

Результаты проведенного многоцентрового рандомизированного простого слепого исследования подтверждают терапевтическую эквивалентность по основному критерию эффективности биоаналогичного лекарственного препарата Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) и оригинального (референтного) лекарственного препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ", Германия) при лечении пациентов с острым ИМпСТ, а также отсутствие различий по изучаемым параметрам эффективности, безопасности, иммуногенности и фармакокинетики.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам аналитической лаборатории в лице к.б.н. Лягоскина И. В, научному менеджеру проекта к.м.н. Матюшиной Р.О., операционному менеджеру проекта Онищуку А.А., медицинскому монитору д.м.н. Зозуле О.В., специалисту по управлению данными Гутковской Л.А. за сбор и подготовку данных, обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

Отношения и деятельность. Финансирование для этого исследования было предоставлено АО "ГЕНЕРИУМ". АО "ГЕНЕРИУМ" отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись было сделано авторами и одобрено АО "ГЕНЕРИУМ". Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

⁵ Metalyse: EPAR-Product Information/Annex I — Summary of product characteristics.

Литература/References

1. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IWJCUK.
2. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. Clin Pharmacokinet. 2002;41(15):1229-45. doi:10.2165/00003088-200241150-00001.
3. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation. 2000;101(2):125-30. doi:10.1161/01.cir.101.2.125.
4. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1996;78(1):1-8. doi:10.1016/s0002-9149(96)00217-2.
5. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation. 1998;98(25):2805-14. doi:10.1161/01.cir.98.25.2805.



Оценка эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: современные подходы и перспективы

Анисимова А. С.^{1,2}, Васильева Е. Ю.^{1,2}

Обзор посвящен современным методам оценки эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов у пациентов с ишемической болезнью сердца, приведены литературные и собственные данные. Существующих в настоящее время генетических и функциональных тестов недостаточно для достоверной диагностики резистентности к блокаторам P2Y₁₂-рецепторов, что может быть обусловлено рядом сопутствующих факторов, в т.ч. сопутствующим воспалительным процессом. Исследование уровня провоспалительных маркеров может быть использовано для формирования новых подходов к оценке риска тромботических событий на фоне терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, резистентность, воспаление.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта АНО "Московский центр информационных технологий в здравоохранении" по соглашению № 0303-17/23 от 28.04.2023.

¹ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского ДЗМ, Москва, Россия.

Анисимова А. С.* — аспирант кардиологии Лечебного факультета; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым ин-

фарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-1215-132X, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии Лечебного факультета; президент, ORCID: 0000-0003-4111-0874.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anisimovaalexandra5@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HPR — high platelet reactivity, IL — интерлейкин, LoF — loss of function, VASP — vasodilator-stimulated phosphoprotein.

Рукопись получена 15.05.2025

Рецензия получена 18.06.2025

Принята к публикации 25.06.2025



Для цитирования: Анисимова А. С., Васильева Е. Ю. Оценка эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: современные подходы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6426. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6426. EDN: FBDVCN

Efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers: current approaches and prospects

Anisimova A. S.^{1,2}, Vasilyeva E. Yu.^{1,2}

The review is devoted to current methods for evaluating the efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers in patients with coronary artery disease. Literature and original data are presented. Currently existing genetic and functional tests are insufficient for reliable diagnosis of resistance to P2Y₁₂ receptor blockers, which may be due to a number of concomitant factors, including inflammatory process. Proinflammatory markers can be studied to develop novel approaches to assessing the risk of thrombotic events during P2Y₁₂ receptor blocker therapy.

Keywords: antiplatelet therapy, P2Y₁₂ receptor blockers, resistance, inflammation.

Relationships and Activities. The work was supported by a grant from the Moscow Center for Information Technologies in Healthcare under agreement № 0303-17/23 dated April 28, 2023.

¹Russian University of Medicine, Moscow; ²DavydovskyCity Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Anisimova A. S.* ORCID: 0000-0002-1215-132X, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0003-4111-0874.

*Corresponding author: anisimovaalexandra5@gmail.com

Received: 15.05.2025 **Revision Received:** 18.06.2025 **Accepted:** 25.06.2025

For citation: Anisimova A. S., Vasilyeva E. Yu. Efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers: current approaches and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6426. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6426. EDN: FBDVCN

В основе профилактики и лечения тромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) лежит применение дезагрегантной терапии, а именно, препаратов, блокирующих тромбоцитарное звено гемостаза. Существует достаточно широкий ряд различных вариантов антиагрегантной терапии, что позволяет варьировать терапию с учетом риска тромботических и геморрагических осложнений. Однако клинические данные и существующие шкалы не учитывают возможность резистентности к дезагрегантам. Стандартный тест для такой оценки тоже отсутствует.

В настоящем обзоре мы обсудим как существующие основные тесты оценки функции тромбоцитов, так и возможности новых подходов.

Антитромбоцитарная терапия при ИБС: ключевые характеристики препаратов

В соответствии с актуальными российскими и европейскими клиническими рекомендациями пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) и пациентам с хроническим коронарным синдромом (ХКС) после чрескожного коронарного вмешатель-

Ключевые моменты

- Существующие в настоящее время подходы к диагностике резистентности к терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов у больных с ишемической болезнью сердца обладают рядом ограничений, снижающих эффективность их практического применения.
- Иммуноактивация может приводить к снижению эффективности антиагрегантной терапии.
- Необходимы рандомизированные исследования для оценки эффективности уровня воспаления как критерия резистентности к терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов.

Key messages

- Current approaches to diagnosing resistance to P2Y₁₂ receptor blockers in patients with coronary artery disease have a number of limitations that reduce the effectiveness of their practical use.
- Immune activation can lead to a decrease in the effectiveness of antiplatelet therapy.
- Randomized studies are needed to assess the level of inflammation as a criterion for resistance to P2Y₁₂ receptor blockers.

ства (ЧКВ) должна быть назначена двойная антиагрегантная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов [1-5]. Существует несколько вариантов блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: прасугрел, тикагрелор, клопидогрел и кангрелор. Сравнительная характеристика ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов приведена в таблице 1 [4, 6].

Результаты исследований демонстрируют, что современные блокаторы P2Y₁₂-рецепторов имеют разный профиль безопасности и эффективности. Так, в исследовании PLATO (2009) тикагрелор превзошел клопидогрел по снижению комбинированной конечной точки (9,8% vs 11,7%; p<0,001), но увеличивал риск кровотечений (4,5% vs 3,8%; p=0,03) [7]. В исследовании TRITON-TIMI-38 прасугрел показал преимущество перед клопидогрелом в отношении ишемических исходов (отношение рисков (ОР) 0,81; p<0,001), однако, подобно тикагрелору, способствовал повышению риска геморрагических осложнений (ОР 1,32; p=0,05) [8]. В исследовании ISAR-REACT-5 прасугрел также оказался эффективнее тикагрелора в отношении снижения частоты комбинированной первичной конечной точки (ОР 1,36; p=0,006), при этом его прием не был ассоциирован с увеличением частоты геморрагических осложнений (p=0,46) [9]. Результаты исследований в т.ч. демонстрируют, что ни один из

блокаторов P2Y₁₂-рецепторов не позволяет полностью исключить риск тромботических осложнений. Выбор конкретного вида блокатора P2Y₁₂-рецепторов зависит от особенностей клинической ситуации и основывается на соотношении ишемического и геморрагического рисков, однако этот подход не учитывает потенциальную возможность резистентности к выбранному антиагрегантному препарату. В связи с этим длительное время продолжают попытки применить с целью ранней диагностики повышенного тромботического риска лабораторные методы исследования гемостаза.

Резистентность к блокаторам P2Y₁₂ — генетический подход

Один из подходов к выявлению неэффективности антиагрегантов основан на оценке генетических факторов. Клопидогрел является пролекарством, требующим двухэтапного окисления в системе цитохрома CYP2C19 для образования активного метаболита, который необратимо связывается с P2Y₁₂-рецептором [10]. Фермент CYP2C19 участвует в обоих этапах биотрансформации клопидогрела. Гены, кодирующие этот фермент, обладают высокой степенью разнообразия: некоторые аллели ассоциированы со сниженной (loss of function, LoF), а другие — с повышенной (gain of function, GoF) активностью фермента [11]. Аллель CYP2C19 *1* соответствует нормальной функции фермента и считается "диким типом" [12]. Наиболее распространенными LoF-аллелями являются CYP2C19 *2* и CYP2C19 *3* [11]. Носители LoF-аллелей характеризуются сни-

Таблица 1

Сравнительная характеристика блокаторов P2Y₁₂-рецепторов

Параметры	Прасугрел	Тикагрелор	Клопидогрел	Кангрелор
Ингибирование рецептора P2Y ₁₂	необратимо	обратимо	необратимо	обратимо
Путь введения	перорально	перорально	перорально	внутривенно
Пролекарство	да	нет	да	нет
Время наступления эффекта	0,5-4 ч	0,5-2 ч	2-6 ч	30-60 мин
Срок отмены перед оперативным вмешательством	7 дней	3 дней	5 дней	—

женной степенью генерации активного метаболита клопидогрела, меньшей степенью подавления тромбоцитарной активности на фоне приема клопидогрела и более высоким риском тромботических осложнений после ЧКВ [13]. При этом наличие двух LoF-аллелей ассоциировано с наибольшим риском [14].

Несмотря на существование множества вариантных аллелей, в литературе доминирует мнение, что стандартные фармакогенетические панели должны включать два наиболее распространенных LoF-аллеля (*CYP2C19* *2* и *3*), тогда как другие аллели встречаются редко, недостаточно изучены или их клиническая значимость не ясна [15]. Интересно, что несмотря на повышенную частоту LoF-аллелей, у восточноазиатских пациентов наблюдается более низкая частота ишемических событий и более высокий риск кровотечений при терапии клопидогрелом ("восточноазиатский парадокс") [16]. Механизмы формирования подобного парадокса на настоящее время не ясны.

Использование генетических тестов для подбора дезагрегантной терапии остается предметом дискуссий. Исследование TAILOR-PCI, включавшее в себя как пациентов с ОКС, так и с ХКС и проведенным ЧКВ, не выявило статистически значимых преимуществ при подборе антиагрегантной терапии на основании выявления носителей LoF-аллелей (*CYP2C19* аллелей *2/*3*) [17]. Результаты исследования подтверждают необходимость дальнейших исследований для уточнения роли фармакогенетики в клинической практике.

Убедительных данных о том, что клиническая эффективность тикагрелора и прасугрела определяется известными генетическими полиморфизмами, в настоящее время нет. В исследовании Varenhorst C, et al., включавшем пациентов с ОКС, концентрация тикагрелора и его метаболита ARC варьировала среди разных вариантов аллелей 3 генов: *LCO1B1*, *UGT2B7* и *CYP3A4* [18]. Тем не менее статистически значимых различий по уровню эффективности и безопасности тикагрелора при разных мутациях данных генов получено не было. Аналогичный результат был получен и для прасугрела: при проведении дальнейшего анализа исследования TRITON-TIMI-38 наличие мутаций в гене *CYP2C19* не влияло на клиническую эффективность препарата [19].

Резистентность к блокаторам P2Y₁₂ — функциональный подход

Другой подход к оценке эффективности антиагрегантов — исследование функциональной активности тромбоцитов. Одним из первых функциональных тестов, оценивающих функциональную активность тромбоцитов, является VASP-тест. VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein) представляет собой белок, участвующий во внутриклеточной передаче сигнала от P2Y₁₂-рецепторов. При активации данных рецепторов происходит дефосфорилирование белка VASP, который в дефосфорилированной форме способствует активации

GPIIb/IIIa [20]. VASP-тест включает в себя оценку соотношения фосфорилированной и дефосфорилированной частей общей внутриклеточной концентрации VASP методом проточной цитометрии. Данных, подтверждающих преимущество коррекции антиагрегантной терапии, на основании результатов VASP-теста, в настоящее время недостаточно [21, 22]. Кроме того, методика проточной цитометрии обладает существенными ограничениями для рутинного применения: потребность в наличии дорогостоящего оборудования и обученного персонала не предполагает широкое использование данной методики в современной клинической практике.

Другой метод исследования функциональной активности тромбоцитов — тромбоэластометрия, в частности в режиме Platelet mapping. Принцип метода заключается в следующем: цельную венозную кровь помещают в специальную кювету, в которую погружен вращающийся стержень. После добавлении раствора кальция (в режиме Platelet mapping также возможно добавление специфического активатора) вокруг стержня формируется сгусток, затрудняющий вращательные движения. Размер и плотность сгустка влияют на параметры вращения, что конвертируется в числовые значения и выводится на экране в виде графического изображения. Данный метод исследовался в рамках оценки эффективности антитромбоцитарных препаратов, но не имеет широкого применения [23, 24]. В исследовании, проведенном в нашей клинике, исследовалась связь между кровотоком по инфаркт-связанной артерии и состоянием различных звеньев гемостаза у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [25]. Было установлено, что кровоток по артерии TIMI I-0 ассоциирован с более ранним началом времени свертывания крови (СТ), большим размером сгустка (A20, A30) и его большей плотностью (MCF) по данным тромбоэластометрии ROTEM, на основании чего была разработана прогностическая модель, позволяющая оценить степень сохранности кровотока у пациентов с ОИМ до проведения коронарографии. В другом исследовании было выявлено, что размер тромба (A10) оказался больше в группе пациентов с ОИМ по сравнению с контрольной группой. При этом при сравнении подгрупп размер сгустка (A20) и его плотность (MCF) были выше у пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами с ОИМ с подъемом сегмента ST [26].

Особенность тромбоэластометрии, в т.ч. в режиме Platelet mapping, заключается в том, что в ходе теста проводится анализ общих характеристик образующегося сгустка, что не позволяет в достаточной степени селективно оценить тромбоцитарное звено и эффективность препаратов с антитромбоцитарной активностью.

Следующий метод оценки эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов направлен на исследование активности агрегации тромбоцитов. Первой методикой, разработанной с данной целью, была оптическая агре-

гометрия. При проведении оптической агрегометрии в прозрачный цилиндр помещают заранее подготовленную богатую тромбоцитами плазму, куда в дальнейшем добавляют специфический активатор тромбоцитарных рецепторов и металлическую мешалку. При сохранении активности данных рецепторов тромбоциты активируются, формируют агрегаты и оседают на дно, повышая тем самым светопропускную способность плазмы. Степень светопропускания плазмы преобразуется в численные показатели, отражающие степень активации тромбоцитов. Недостатками этого метода были трудоемкость, длительность и потребность в предварительном получении богатой тромбоцитами плазмы, что требовало дополнительной аппаратуры и подготовленного персонала. В связи с этим был разработан более автоматизированный метод оптической агрегометрии — VerifyNow. Методика VerifyNow также основана на измерении светопропускания, однако для исследования применяют цельную венозную кровь. Образец крови помещают в кювету, содержащую металлические частицы, покрытые фибриногеном. При добавлении специфического агониста тромбоциты прикрепляются к поверхности металлических частиц, создавая крупные агрегаты, оседающие на дно кюветы, что повышает светопропускную способность крови. В исследовании ARMYDA-PRO, опубликованном в 2007г, оценивалось прогностическая роль агрегометрии (VerifyNow) у пациентов с ИБС перед ЧКВ после приема нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг. Пациенты с высоким остаточным уровнем реактивности тромбоцитов (high platelet reactivity, HPR) (>70% при индукции 10 мкмоль аденозинфосфата) были отнесены к группе резистентных к клопидогрелу (n=34). Результаты показали, что в группе пациентов с HPR частота комбинированной первичной конечной точки через 30 дней наблюдения (20% vs 3%; p=0,034) была значимо выше. Результаты многофакторного регрессионного анализа подтвердили, что HPR на фоне приема клопидогрела является предиктором перипроцедурных осложнений (отношение шансов: 6,1; 95% доверительный интервал: 1,1-18,3; p=0,033) [27].

Подбор антиагрегантной терапии при помощи функциональных тестов уже длительное время является актуальным вопросом современной кардиологии. Рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение данного вопроса, не продемонстрировали положительных результатов: в исследованиях GRAVITAS и TRIGGER-PCI эскалация терапии под контролем агрегометрии VerifyNow не способствовала значимому снижению частоты крупных сердечно-сосудистых событий [28, 29]. В 2012г было проведено исследование ARCTIC, в которое вошли 2440 пациентов с ИБС и запланированным ЧКВ [30]. Перед проведением ЧКВ всем пациентам была дана нагрузочная доза антиагреганта (клопидогрела или прасугрела), после чего пациенты были рандомизиро-

ваны на 2 группы: группы мониторинга и контроля. В группе мониторинга до ЧКВ пациентам была выполнена агрегометрия. При выявлении высокой функциональной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии (HPR) пациентам либо назначалась дополнительная нагрузочная доза клопидогрела, либо проводилась инфузия ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, либо выполнялась смена терапии на прасугрел при изначальном приеме клопидогрела. На 14-30 сут. после ЧКВ пациентам повторно была проведена агрегометрия и коррекция терапии. При сравнении клинических исходов было выявлено, что статистически значимой разницы по частоте ишемических (ОР 1,13; p=0,1) и геморрагических (ОР 0,7; 95% доверительный интервал: 0,47-1,14) событий в двух группах не было. Однако исследование ARCTIC не включало пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, а тяжесть состояния включенных пациентов в целом не отражала целевую группу пациентов, требующих подбора антиагрегантной терапии. В 2016г было проведено исследование ANTARCTIC, в которое были включены пациенты с различными вариантами ОКС возраста 75 лет и старше. Пациентам экспериментальной группы также проводился подбор антиагрегантной терапии в соответствии с результатами агрегометрии VerifyNow. По результатам исследования статистически значимых различий по частоте первичной конечной точки в группе подбора терапии и группе контроля выявлено не было (ОР 1,003; p=0,98), однако следует отметить, что по частоте геморрагических осложнений группы также не различались [31].

Следующей методикой, разработанной для исследования активности агрегации тромбоцитов, стала импедансная агрегометрия Multiplate. В цельную венозную кровь погружают пару электродов, между которыми существует электрическое сопротивление. При добавлении активатора тромбоциты оседают на поверхности электродов, вследствие чего сопротивление между ними возрастает. Динамика активности агрегации тромбоцитов отображена в виде кривой на экране, а степень функциональной активности тромбоцитов соответствует площади под ее кривой. Методика Multiplate также исследовалась как инструмент подбора антиагрегантной терапии. В исследовании TROPICAL-ACS были включены пациенты с ОИМ с и без подъема сегмента ST [32]. Всем пациентам было проведено ЧКВ и назначен прасугрел. В дальнейшем пациенты были рандомизированы на 2 группы: контрольная группа продолжала прием прасугрела на протяжении всего времени наблюдения, а в экспериментальной группе на 14 сут. от проведения ЧКВ пациенты были переведены на терапию клопидогрелом с дальнейшим проведением исследования функциональной активности тромбоцитов по методике Multiplate. Части пациентов, у которых на фоне терапии клопидогрелом была зарегистрирована

Таблица 2

Сравнительная характеристика функциональных методов диагностики резистентности к дезагрегантам

Название теста	Методика	Преимущества	Недостатки
VASP-тест	Проточная цитофлуометрия	Исследуется цельная кровь Малый объем образца Образцы могут быть транспортированы в другую лабораторию	Сложная пробоподготовка Потребность в дорогостоящем оборудовании и подготовленном персонале
LTA	Оптическая агрегометрия	Широкая панель индукторов	Большой объем образца Зависимость от количества тромбоцитов в крови Сложная пробоподготовка Центрифугирование может оказывать влияние на активность тромбоцитов Времязатратно
Multiplate	Импедансная агрегометрия	Исследуется цельная крови Небольшой объем образца Простота проведения теста Высокая скорость получения результата Широкий спектр индукторов	Зависит от количества тромбоцитов
VerifyNow	Оптическая агрегометрия	Исследуется цельная кровь Простота проведения теста Высокая скорость получения результата	Зависит от гематокрита и количества тромбоцитов Высокая стоимость
ТЭМ в режиме Platelet mapping	Тромбоэласто-метрия	Исследуется цельная кровь	Общая оценка свертывания сгустка

Сокращения: ТЭМ — тромбоэластометрия, LTA — light transmission aggregometry.

высокая функциональная активность тромбоцитов, была возвращена терапия прасугрелом. Исследование показало, что контролируемая деэскалация антиагрегантной терапии не уступает терапии прасугрелом по частоте первичной конечной точки (3% vs 3%; Pnon-inferiority=0,0115). Частота геморрагических осложнений между группами также не различалась.

Ни европейские, ни российские клинические рекомендации по ОКС и ХКС не включают четких инструкций по применению тестов оценки эффективности терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов [1-5]. В 2024г был опубликован Консенсус, посвященный диагностике резистентности к антиагрегантам у пациентов с разными формами ИБС после ЧКВ. Согласно данному Консенсусу, проведение исследования генетического или функционального исследования активности тромбоцитов у пациентов с ХКС рекомендовано при повышенном тромботическом риске. У пациентов с ОКС проведение исследований рекомендовано, напротив, при отсутствии повышенного тромботического и геморрагического рисков [15].

Таким образом, в настоящее время существует несколько разных подходов для диагностики резистентности к терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов (сравнительная характеристика методик приведена в таблице 2). Однако результаты клинических исследований не демонстрируют значимого преимущества от использования данных методик, а тромботические события регистрируются как в контрольной, так и в экспериментальной группах, в т.ч. у пациентов без генетических маркеров повышенного ишемического риска и при подавленной агрегации тромбо-

цитов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ни один из тестов не обладает достаточной прогностической значимостью для полноценной диагностики повышенного риска тромботических осложнений на фоне терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Альтернативные механизмы, определяющие резистентность к блокаторам P2Y₁₂-рецепторов

Возникает естественный вопрос, почему исследования по контролируемой антиагрегантной терапии не продемонстрировали ожидаемого результата?

Одна из основных причин: для тромбоцитов условия *in vitro* резко отличаются от условий *in vivo*. Показано, что активность тромбоцитов динамично меняется при попадании во внешнюю среду, что может сказываться на результатах функциональных тестов [33]. Кроме того, на функциональную активность тромбоцитов может влиять широкий ряд факторов, среди которых гипергликемия, механическое воздействие и лекарственные взаимодействия [34-36]. Перечисленные факторы не могут быть учтены при проведении теста *in vitro*.

Другая причина — направленность теста на стимуляцию одного рецептора. На поверхности тромбоцитов существует большое количество различных рецепторов, взаимодействующих не только с компонентами системы гемостаза, но и с компонентами других систем, например, иммунной. Агрегометрия с добавлением активатора позволяет оценить эффективность блокады конкретного рецептора, но не отражает особенностей альтернативных путей активации тромбоцитов.

Таким образом, образуется потребность в разработке дополнительных методов оценки тромботического риска.

Воспаление как фактор резистентности к блокаторам P2Y₁₂-рецепторов

В литературе давно описано, что иммунная система и система гемостаза, в частности, тромбоцитарное звено, взаимодействуют друг с другом в широком диапазоне процессов. Так, например, известно, что тромбоциты содержат на своей поверхности рецепторы к медиаторам воспаления — интерлейкинам (IL-1, IL-6, IL-8), взаимодействие с которыми способствует активации тромбоцитов [37]. Тромбоциты также содержат на поверхности рецепторы к хемокинам CXCR4, CCR3 и CCR4, активация которых стимулирует их миграцию в очаг воспаления и высвобождению содержимого плотных гранул [38, 39]. Тромбоциты содержат на своей поверхности и многие типы Toll-like рецепторов, основная функция которых заключается в распознавании молекулярных структур патогенов, а также рецепторы C3aR и C5aR, обуславливающие взаимодействие тромбоцитов с системой комплемента [40–43]. Тромбоциты также обладают способностью к антиген-презентированию и секреции ряда провоспалительных цитокинов, среди которых описанный ранее IL-1, sP-selectin, регулирующий рекрутинг клеток в очаг воспаления, sCD40L, регулирующий множество провоспалительных процессов, в т.ч. активацию В-лимфоцитов, и хемокины CXCL4, CCL5, CXCL12 и CXCL16 [44, 45]. По результатам проведенного нами исследования повышенное содержание в тромбоцитах таких белков, как α -1-кислый гликопротеин, β -2-микроглобулин, β -цепь C8 компонента системы комплемента, белок S100A9 и кислый секретируемый белок, богатый цистеином, может являться предиктором внегоспитальных тромботических осложнений на фоне антиагрегантной терапии у пациентов с ОИМ (данные готовятся к печати). Все перечисленные белки участвуют в регуляции воспалительного процесса: α -1-кислый гликопротеин представляет собой острофазовый белок [46], β -2-микроглобулин — компонент главного комп-

лекса гистосовместимости-1, опосредующий взаимодействие с Т-лимфоцитами [47], β -цепь C8 компонента системы комплемента участвует в формировании мембраноатакующего комплекса на поверхности бактериальной стенки [48], белок S100A9 регулирует экспрессию некоторых цитокинов и активность инфламмосомы NLRP3 [49], а кислый секретируемый белок, богатый цистеином, стимулирует поляризацию макрофагов [50].

В литературе описано понятие остаточного воспалительного риска (residual inflammatory risk, RIR), что соответствует персистирующему воспалительному процессу у пациентов, перенесших ОИМ [51]. Описано, что противовоспалительные препараты у пациентов с перенесенным ОИМ на фоне остаточного воспалительного риска могут положительно влиять на прогноз [52]. Кроме того, препараты, обладающие противовоспалительными функциями, могут способствовать преодолению резистентности к дезагрегантам. Так, нами было показано, что добавление к терапии статинов у пациентов с ОКС позволяет увеличить эффективность терапии дезагрегантами, однако данный эффект наблюдался лишь при повышенном уровне высокочувствительного С-реактивного белка в крови [53].

Заключение

Таким образом, иммуноактивация может приводить к снижению эффективности антиагрегантной терапии. Мы полагаем, что исследование активности воспаления может быть использовано в качестве дополнительного метода оценки эффективности дезагрегантной терапии, в т.ч. блокаторами P2Y₁₂-рецепторов. Тем не менее для применения этого показателя в широкой клинической практике необходимо проведение рандомизированных исследований.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта АНО "Московский центр информационных технологий в здравоохранении" по соглашению № 0303-17/23 от 28.04.2023.

Литература/References

- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 2024;45(36):3415–537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
- Barbarash OL, Duplyakov D V, 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.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. Oxford University Press; 2021. p. 1289–367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001–15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
- Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1524–34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
- Jiang X-L, Samant S, Lesko LJ, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):147–66. doi:10.1007/s40262-014-0230-6.

11. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(2):328-32. doi:10.1038/clpt.2013.105.
12. Wedlund PJ, Wedlund PJ. The CYP2C19 Enzyme Polymorphism. *Pharmacology*. 2000; 61(3): 174-83. doi:10.1159/000028398.
13. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(4):354-62. doi:10.1056/NEJMoa0809171.
14. Gurbel PA, Shuldiner AR, Bliden KP, et al. The relation between CYP2C19 genotype and phenotype in stented patients on maintenance dual antiplatelet therapy. *Am Heart J*. 2011;161(3):598-604. doi:10.1016/j.ahj.2010.12.011.
15. Luis J, Michael C, hD P, et al. International Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024; 7(22):2639-63. doi:10.1016/j.jcin.2024.08.027.
16. Jeong YH. "East Asian Paradox": Challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(5). doi:10.1007/s11886-014-0485-4.
17. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA — Journal of the American Medical Association*. 2020;324(8):761-71. doi:10.1001/jama.2020.12443.
18. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson , et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36(29):1901-12. doi:10.1093/eurheartj/ehv116.
19. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, et al. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19 ge-notyped subgroups: integration of the TRITON TIMI 38 trial data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(8):1678-84. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03923.x.
20. Waksman R, Gurbel PA, Gaglia MA, et al. 8 Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein (VASP) Assay. 2014. doi:10.1160/TH11-09-0623.
21. Barragan P, Bouvier J, Roquebert P, et al. Resistance to thienopyridines: Clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2003;59(3):295-302. doi:10.1002/ccd.10497.
22. Bonello L, Paganelli F, Arpin Borner M, et al. Vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(8):1630-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02609.x.
23. Liu XF, Cao J, Fan L, et al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2013;10(1):21-7. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.005.
24. Xu L, Wang LF, Yang XC, et al. Platelet function monitoring guided antiplatelet therapy in patients receiving high-risk coronary interventions. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(19):3364-70. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20141604.
25. Dukhin OA, Kalinskaya AI, Rusakovitch GI, et al. The state of platelet and plasma hemostasis as a predictor of coronary blood flow in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2022;62(7):31-7. (In Russ.) Духин О.А., Калинская А.И., Русакович Г.И. и др. Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор состояния коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2022;62(7):31-7. doi:10.18087/cardio.2022.7.n2143.
26. Kalinskaya AI, Savvinova PP, Vasilieva EY, et al. The specifics of clotting and endogenic fibrinolysis in acute coronary syndrome patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9):12-6. (In Russ.) Калинская А.И., Саввинова П.П., Васильева Е.Ю. и др. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):12-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-12-16.
27. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, et al. Point-of-Care Measurement of Clopidogrel Responsiveness Predicts Clinical Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1128-33. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.038.
28. Price MJ. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2011;305(11):1097. doi:10.1001/jama.2011.290.
29. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(24):2159-64. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.026.
30. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2100-9. doi:10.1056/NEJMoa1209979.
31. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *The Lancet*. 2016;388(10055):2015-22. doi:10.1016/S0140-6736(16)31323-X.
32. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet*. 2017;390(10104):1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
33. Vasilieva EJ, Orlov VN, Barkagan ZS. Shape and spreading of platelets from the blood of patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1984;52(2):201-4.
34. Maxwell MJ, Westein E, Nesbitt WS, et al. Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation. *Blood*. 2007;109(2):566-76. doi:10.1182/blood-2006-07-028282.
35. Kashiwagi H, Yuhki K, Imamichi Y, et al. Cigarette Smoke Extract Inhibits Platelet Aggregation by Suppressing Cyclooxygenase Activity. *TH Open*. 2017;01(02):e122-e129. doi:10.1055/s-0037-1607979.
36. Vaidyula VR, Boden G, Rao AK. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects. *Platelets*. 2006;17(8):577-85. doi:10.1080/09537100600760814.
37. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016;6:32188. doi:10.1038/srep32188.
38. Clemetson KJ, Clemetson JM, Proudfoot AEI, et al. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. 2000;96(13):4046-54.
39. Brown GT, Narayanan P, Li W, et al. Lipopolysaccharide Stimulates Platelets through an IL-1 β Autocrine Loop. *The Journal of Immunology*. 2013;191(10):5196-203. doi:10.4049/jimmunol.1300354.
40. Maouia A, Rebetz J, Kapur R, et al. The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfus Med Rev*. W. B. Saunders; 2020. p. 209-20. doi:10.1016/j.tmr.2020.09.005.
41. Aslam R, Speck ER, Kim M, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-production in vivo. 2006;107(2):637-41. doi:10.1182/blood-2005-06-2202.
42. Hally K, Fauteux-Daniel S, Hamzeh-Cognasse H, et al. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRS): At the interface of vascular immunity and thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1-28. doi:10.3390/ijms21176150.
43. Polley MJ, Nachman RL. Human platelet activation by C3a AND C3a des-arg. *J Exp Med*. 1983;158(2):603-15. doi:10.1084/jem.158.2.603.
44. Chapman LM, Aggrey AA, Field DJ, et al. Platelets Present Antigen in the Context of MHC Class I. *The Journal of Immunology*. 2012;189(2):916-23. doi:10.4049/jimmunol.1200580.
45. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatielopoulou K, et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122. doi:10.1016/j.cyt.2017.09.013.
46. Cecilian F, Lecchi C. The Immune Functions of α -Acid-Glycoprotein. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(6):505-24. doi:10.2174/138920372066190405101138.
47. Glas R, Ohlén C, Höglund P, et al. The CD8+ T cell repertoire in beta 2-microglobulin-deficient mice is biased towards reactivity against self-major histocompatibility class I. *J Exp Med*. 1994;179(2):661-72. doi:10.1084/jem.179.2.661.
48. Bubeck D, Roversi P, Donev R, et al. Structure of human complement C8, a precursor to membrane attack. *J Mol Biol*. 2011;405(2):325-30. doi:10.1016/j.jmb.2010.10.031.
49. Simard JC, Cesaro A, Chapeton-Montes J, et al. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF- κ B(1). *PLoS One*. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0072138.
50. Ryu S, Sidorov S, Ravussin E, et al. The matricellular protein SPARC induces inflammatory interferon-response in macrophages during aging. *Immunity*. 2022;55(9):1609-26.e7. doi:10.1016/j.immuni.2022.07.007.
51. Matter MA, Paneni F, Libby P, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur Heart J. Oxford University Press*; 2024. p. 89-103. doi:10.1093/eurheartj/ehad486.
52. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
53. Vasilieva E, Kasyanova O, Shpektor A. The antiplatelet effect of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome depends on the hs-CRP level. *Acute Cardiac Care*. 2008; 10(3):181-4. doi:10.1080/17482940802064970.

Антигипертензивная и гиполипидемическая эффективность трехкомпонентных фиксированных комбинаций, основанных на периндоприле: исследование ИНТЕГРАЦИЯ II

Недошивин А. О.

Использование фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии уже давно вошло в рутинную клиническую практику. В последнее время особое внимание уделяется многоцелевым фиксированным комбинациям с возможностью снижения не только артериального давления (АД), но и уровней липопротеидов низкой плотности (ЛНП). В то же время клинических исследований, доказывающих эффективность такого подхода, не так уж много.

Цель. Оценить антигипертензивный и гиполипидемический эффект фиксированных комбинаций, основанных на периндоприле.

Материал и методы. В исследование ИНТЕГРАЦИЯ II было включено 9777 пациентов (средний возраст 61,8±9,8 лет) с артериальной гипертензией и дислипидемией, которым была назначена фиксированная антигипертензивная комбинация "периндоприл+амлодипин+индапамид" (препарат Ко-Дальнева®) в сочетании с розувастатином (препарат Роксера®) (n=5128) или многоцелевая фиксированная комбинация "периндоприл+индапамид+розувастатин" (препарат Роксатенз-инда) (n=4649).

Результаты. В группе Ко-Дальнева® + Роксера® за 12 нед. лечения было отмечено снижение уровня систолического АД с 164,9±13,8 мм рт.ст. до 127,2±8,8 мм рт.ст., уровня диастолического АД — с 94,2±10,0 мм рт.ст. до 77,6±6,3 мм рт.ст.; уровень общего холестерина уменьшился с 6,2±1,1 ммоль/л до 4,3±0,8 ммоль/л, а уровень ЛНП — с 3,6±1,0 ммоль/л до 2,1±0,7 ммоль/л. В группе Роксатенз-инда за аналогичный срок было выявлено снижение уровня систолического АД с 161,9±12,7 мм рт.ст. до 126,2±8,3 мм рт.ст., уровня диастолического АД — с 94,5±9,5 мм рт.ст. до 76,9±6,8 мм рт.ст.; уровень общего холестерина уменьшился с 6,3±1,1 ммоль/л до 4,4±0,8 ммоль/л; уровень ЛНП — с 3,5±1,0 ммоль/л до 2,1±0,6 ммоль/л. Как врачи, так и пациенты оценили удовлетворенность терапией по шкале Лайкерта как очень хорошую (4,75–4,8 баллов из 5), степень приверженности к назначенной терапии со слов пациента соответствует высокой и наивысшей.

Заключение. Результаты исследования ИНТЕГРАЦИЯ II продемонстрировали эффективность и удобство применения фиксированных комбинаций антигипертензивных и гиполипидемических средств на основе периндоприла и розувастатина в реальной клинической практике, в сочетании с хорошей пере-

носимостью и высоким уровнем удовлетворенности проводимым лечением как со стороны пациента, так и с позиции врача.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, статины, целевые уровни.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8892-6411.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РКО — Российское кардиологическое общество, САД — систолическое артериальное давление, ESH — European society of hypertension.

Рукопись получена 12.05.2025

Рецензия получена 04.06.2025

Принята к публикации 18.06.2025



Для цитирования: Недошивин А. О. Антигипертензивная и гиполипидемическая эффективность трехкомпонентных фиксированных комбинаций, основанных на периндоприле: исследование ИНТЕГРАЦИЯ II. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6418. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6418. EDN ZKMFSY

Antihypertensive and hypolipidemic efficacy of triple fixed-dose combinations based on perindopril: INTEGRATION II study

Nedoshivin A. O.

The use of fixed-dose combinations for hypertension (HTN) has long been a routine clinical practice. Recently, special attention has been paid to multi-target fixed-dose combinations with the ability to reduce not only blood pressure (BP), but also low-density lipoprotein (LDL) levels. At the same time, there is not much evidence for this approach.

Aim. To evaluate the antihypertensive and lipid-lowering effect of fixed-dose combinations based on perindopril.

Material and methods. The INTEGRATION II study included 9777 patients (mean age 61,8±9,8 years) with HTN and dyslipidemia (DLP), who were prescribed a fixed-dose antihypertensive combination of perindopril+amlodipine+indapamide (Co-Dalнева®) in combination with rosuvastatin (Roxera®) (n=5128) or a multi-target fixed-dose combination of perindopril+indapamide+rosuvastatin (Roxatenz-inda) (n=4649).

Results. In the Co-Dalнева® + Roxera® group, a decrease in systolic BP from 164,9±13,8 mm Hg to 127,2±8,8 mm Hg was noted over 12-week treatment, diastolic BP — from 94,2±10,0 mm Hg to 77,6±6,3 mm Hg; total cholesterol level decreased from 6,2±1,1 mmol/l to 4,3±0,8 mmol/l, and LDL level — from 3,6±1,0 mmol/l to 2,1±0,7 mmol/l. In the Roxatenz-inda group, over the same period, systolic BP decreased from 161,9±12,7 mm Hg to 126,2±8,3 mm Hg, while diastolic BP — from

94,5±9,5 mm Hg to 76,9±6,8 mm Hg. The total cholesterol level decreased from 6,3±1,1 mmol/l to 4,4±0,8 mmol/l; the LDL level — from 3,5±1,0 mmol/l to 2,1±0,6 mmol/l. Both physicians and patients rated Likert scale satisfaction with therapy as very good (4,75–4,8 out of 5), while the compliance according to the patient corresponds to high and highest.

Conclusion. The results of the INTEGRATION II study demonstrated the efficacy and convenience of fixed-dose combinations of antihypertensive and lipid-lowering agents based on perindopril and rosuvastatin in practice. There are good tolerability and a high level of satisfaction with the treatment from both the patient's and the physician's perspective.

Keywords: hypertension, fixed-dose combinations, statins, target levels.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia.

Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411.

Corresponding author:
ned_oshivin@mail.ru

Received: 12.05.2025 Revision Received: 04.06.2025 Accepted: 18.06.2025

For citation: Nedoshivin A. O. Antihypertensive and hypolipidemic efficacy of triple fixed-dose combinations based on perindopril: INTEGRATION II study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6418. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6418. EDN ZKMFSY

Европейские (ESH, 2023) и российские (РКО, 2024) рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) полностью сходятся в том, что путь к увеличению числа пациентов с контролируемым уровнем артериального давления (АД) лежит через более широкое назначение комбинированной антигипертензивной терапии, предпочтительно в виде фиксированных комбинаций [1, 2]. В самой последней статье, обобщающей проспективное наблюдение за пациентами в рамках российского исследования ЭССЕ-РФ, Шальнова С.А. и др. отмечают, что "наличие у пациентов АГ, гиперлипидемии или их сочетания удваивает риск возникновения новых случаев инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с теми, у кого этих нарушений нет" [3]. Совершенно очевиден вывод о важности не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в рамках которой АГ и дислипидемия являются не только самыми значимыми, но и потенциально модифицируемыми факторами риска. Фиксированные комбинации антигипертензивных средств (включая комбинированные препараты со статинами) могут существенно повысить приверженность лечения, что позволит достичь целевых цифр АД и липидов гораздо большему числу пациентов. Согласно рекомендациям ESH 2023г, адекватное применение комбинаций из двух препаратов позволяет контролировать АД у 60% пациентов с АГ, а тройных комбинаций — у 90% пациентов (рис. 1).

Изучение возможностей тройных фиксированных комбинаций для коррекции АД и нарушений липидного обмена стало целью исследования ИНТЕГРАЦИЯ II, о котором речь пойдет в данной статье.

Основной целью исследования являлась оценка клинического эффекта и приверженности к терапии у пациентов с АГ и дислипидемией на примере фиксированных комбинаций одной таблетки розувастатина, периндоприла и индапамида или фиксированных комбинаций периндоприла, индапамида и амлодипина + розувастатина в двух таблетках, используя препараты "Роксатенз-инда", а также "Ко-Дальнева®" + "Роксера®" (производитель — компания КРКА).

В ходе исследования были проведены:

1) Оценка клинических исходов проводимой антигипертензивной и гиполлипидемической терапии по следующим критериям: доля пациентов, достигших целевых значений АД и общего холестерина (ОХС) к 12 нед. лечения в зависимости от получаемого препарата, а также от наличия предшествующей терапии; динамика средних значений показателей АД в зави-

симости от получаемого препарата, а также предшествующей терапии (при её наличии); динамика средних значений ОХС и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

2) Оценка переносимости терапии на основании частоты возникновения и характера нежелательных явлений.

3) Оценка приверженности и удовлетворённости пациентов получаемой антигипертензивной и гиполлипидемической терапией, а также оценка удовлетворенности врачей назначенным ими лечением.

Материал и методы

В исследование ИНТЕГРАЦИЯ II были включены пациенты (от 18 до 80 лет включительно), ранее получавшие лечение по поводу АГ и не достигшие целевого уровня на предшествующих препаратах или имевшие впервые выявленную АГ в сочетании с дислипидемией, соответствующие всем критериям включения/невключения, планоно обратившиеся к врачу, которым по показаниям и в соответствии с наличием вышеперечисленных диагнозов терапия ранее была скорректирована (при неэффективности предыдущей) или с впервые назначенной терапией комбинацией периндоприл+индапамид+розувастатин в одной таблетке или комбинацией периндоприл+амлодипин+индапамид и розувастатина. Пациенты самостоятельно приобретали данные препараты и согласились на участие в исследовании, подписав добровольное информированное согласие. Сбор данных для последующего анализа проводился с использованием специально разработанной анкеты. На визитах собирались данные о жалобах, демографические данные, данные о наличии сопутствующей патологии и коморбидных состояниях, оценивалась стадия и степень АГ, а также определялся сердечно-сосудистый риск, проводилось физикальное обследование и оценка показателей жизнедеятельности. Осмотр и сбор данных проводился в динамике.

Сбор данных относительно удовлетворенности и приверженности получаемой терапии для последующего анализа проводился с использованием шкалы Ликерта для врача и для пациента. Опросник для врача включал в себя оценки по 5-балльной системе (1 — полностью не удовлетворен, а 5 — полностью удовлетворен) по следующим позициям: клинический эффект терапии, переносимость терапии и удобство подбора дозировок. Опросник для пациента включал в себя оценки по 5-балльной системе (1 — полностью не удовлетворен, а 5 — полностью удовлетворен) по

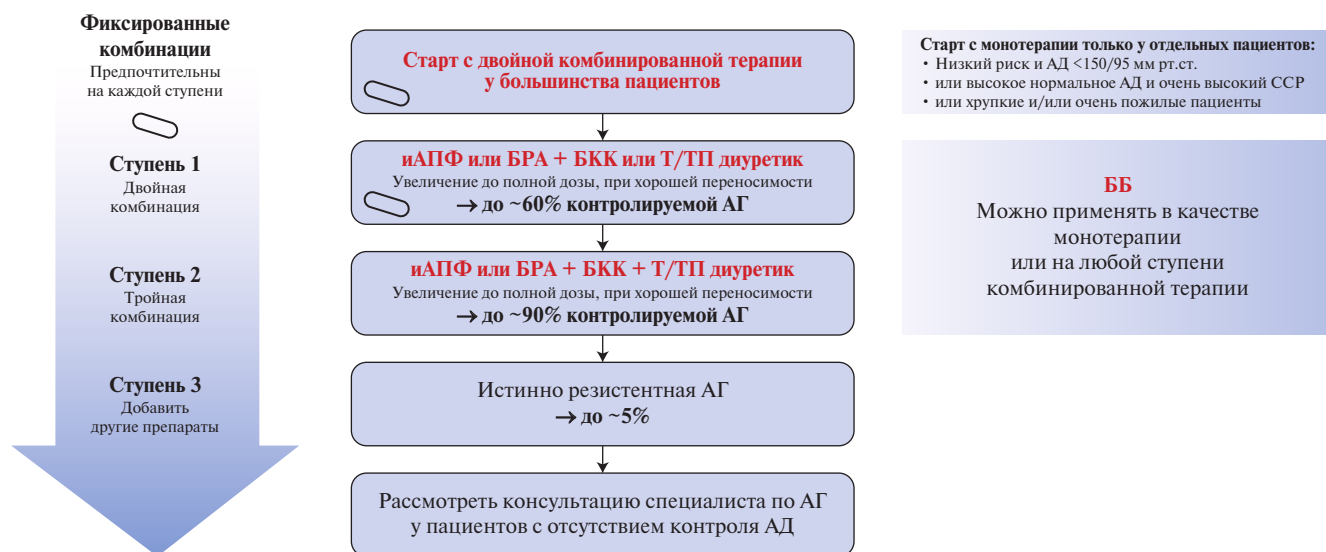


Рис. 1. Общая стратегия лечения АГ Европейского общества по борьбе с гипертонией (ESH, 2023).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ССР — сердечно-сосудистый риск, Т — тиазидные, ТП — тиазидоподобные.

следующим позициям: контроль уровня АД, переносимость и удобство приема.

Кроме того, проводилась оценка приверженности, со слов пациента: низкая (нарушение режима терапии >2 раз в нед.), средняя (1-2 раза в нед.), высокая (<1 раза в нед.) и высочайшая (нарушений режима терапии не было).

Критерии включения пациентов

- Возраст пациентов (от 18 до 80 лет включительно).
- Пациенты с АГ и дислипидемией.
- Пациенты, уже получавшие препараты Роксатенз-инда или Ко-Дальнева®+Роксера® в течение месяца.
- Пациенты, которые письменно выразили согласие на участие в наблюдательной программе, подписав форму добровольного информированного согласия на обработку деперсонифицированных медицинских данных.

Критерии не включения пациентов

- Возраст моложе 18 лет, старше 80 лет.
- Беременность или лактация.
- Психические заболевания или другие состояния, которые, по мнению исследователей, могут мешать пациентам участвовать в исследовании.
- Подозрение на онкологический процесс или установленная онкологическая патология.
- Иные противопоказания к применению препаратов Роксатенз-инда или Ко-Дальнева®+Роксера® (согласно инструкциям по медицинскому применению).

Информация о пациенте вносилась в электронную информационную регистрационную карту. Врачи-исследователи обеспечивали соблюдение анонимности пациентов и хранили в строгой конфиденциальности подписанные Формы информированного согласия и Идентификационный Журнал.

Таблица 1

Возрастная структура популяции в исследовании ИНТЕГРАЦИЯ II

	Количество	%
Молодой возраст (18-44 лет)	461	4,72%
Средний возраст (45-59 лет)	3276	33,51%
Пожилыи возраст (60-74 лет)	5228	53,47%
Старческий возраст (≥75 лет)	812	8,31%

Лечение назначалось в соответствии с клиническими рекомендациями, официальной инструкцией по применению препаратов и рутинной практикой, принятой в медицинской организации. На протяжении всей наблюдательной программы врачом оценивались любые жалобы и объективные нежелательные реакции (в т.ч. серьезные и непредвиденные), наблюдавшиеся во время лечения и, возможно, связанные с препаратами. При необходимости врачом назначалась вся дополнительная необходимая терапия и рутинные процедуры.

Результаты

В исследование ИНТЕГРАЦИЯ II было включено и статистически проанализировано 9777 клинических случаев. Их средний возраст составил $61,8 \pm 9,8$ лет. Возрастная структура популяции, включенной в исследование, представлена в таблице 1.

Средний индекс массы тела в исследуемой популяции составил $29,3 \pm 4,53$ кг/м². 31,1% пациентов были активными курильщиками или бросили курить не более 5 лет назад. Перед включением в исследование средний уровень систолического АД (САД) —

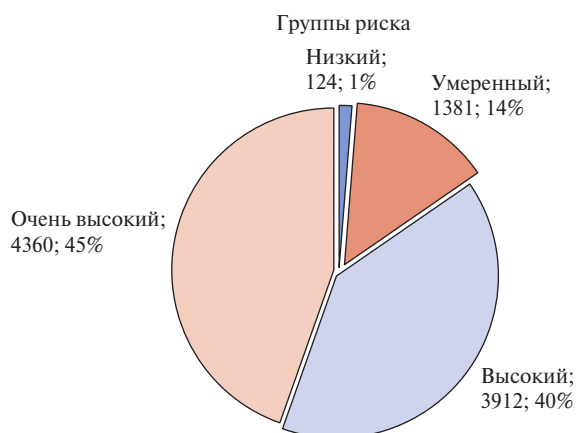


Рис. 2. Структура групп добавочного сердечно-сосудистого риска среди пациентов в исследовании.

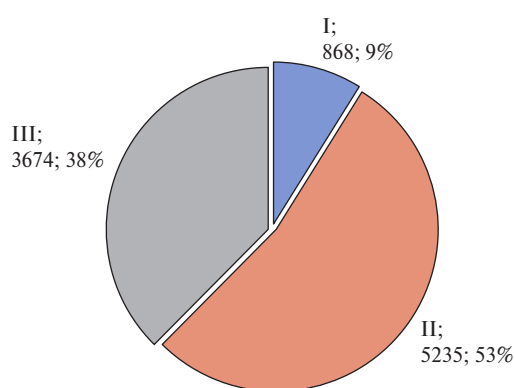


Рис. 3. Распределение пациентов по стадиям гипертонической болезни.

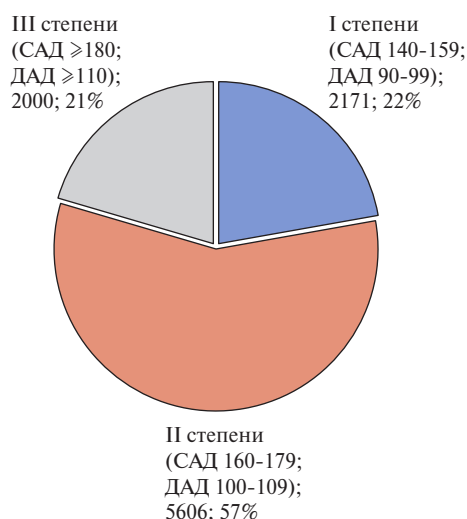


Рис. 4. Структура распределения пациентов в зависимости от степени повышения АД.

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

163,5±13,4 мм рт.ст., а средний уровень диастолического АД (ДАД) — 94,3±9,8 мм рт.ст. Исходный уровень ОХС плазмы до начала исследования оказался 6,3±1,1 ммоль/л. Среднее значение уровня ЛНП до

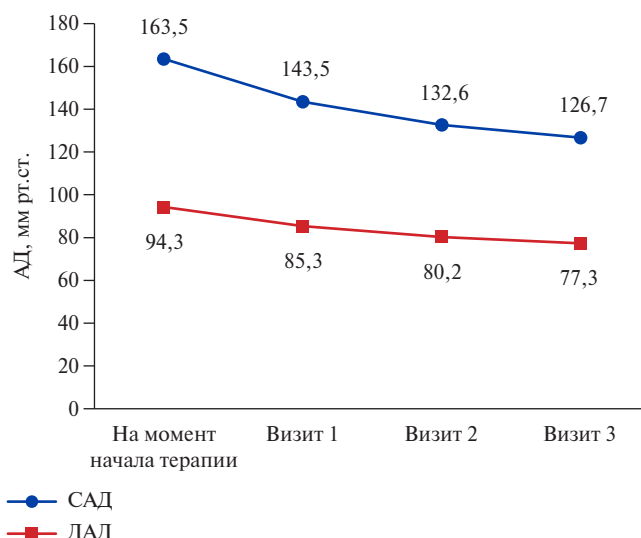


Рис. 5. Динамика средних показателей АД (САД/ДАД) в ходе исследования у всех пациентов, включенных в исследование.

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

включения в исследование было известно у 8037 пациентов и составило 3,6±1,0 ммоль/л.

Распределение пациентов по группам добавочного сердечно-сосудистого риска представлено на рисунке 2.

Распределение пациентов в зависимости от стадий гипертонической болезни представлено на рисунке 3.

Распределение пациентов по степеням повышения АД представлено на рисунке 4.

В качестве сопутствующей патологии у пациентов исследуемой группы наиболее часто встречалось ожирение — в 49,7% случаев (n=4864), ишемическая болезнь сердца — в 44,0% случаев (n=4304), сахарный диабет — в 29,2% случаев (n=2851), заболевания периферических артерий — в 28,7% случаев (n=2804) и хроническая болезнь почек — в 21,0% (n=2050).

Подавляющее число пациентов (82%) ранее получали постоянную антигипертензивную терапию, 13% — принимали препараты эпизодически, а 5% — не получали антигипертензивной терапии. Чаще всего в качестве предшествующей исследованию антигипертензивной терапии назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (n=5019), диуретики (n=4309) и другие антигипертензивные препараты (n=3944). Из общего числа включенных в наблюдательную программу пациентов 54% не получали терапию статинами и 46% принимали эти препараты. Самым часто назначавшимся статином до момента включения в исследование был аторвастатин (у 65,1% пациентов, принимавших статины).

Динамика гемодинамических показателей и параметров липидного спектра

По итогам исследования (12 нед. наблюдения) среди 234 пациентов, впервые начавших терапию фиксированной комбинацией периндоприл+инда-

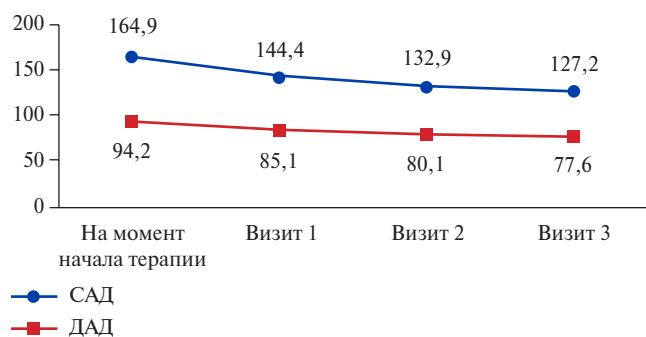


Рис. 6. Динамика АД в группе терапии фиксированной комбинацией "периндоприл+индапамид+амлодипин" (Ко-Дальнева®) и розувастатином (Роксера®).
Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

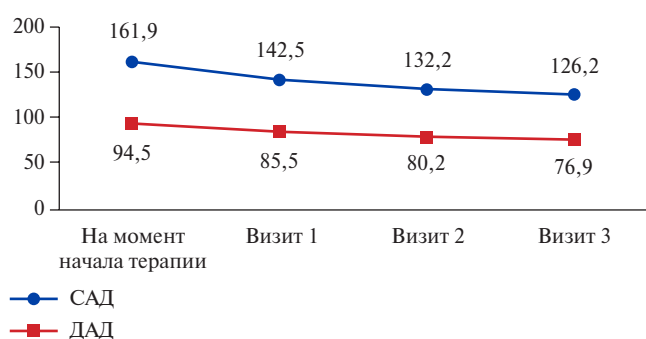


Рис. 8. Динамика АД в группе терапии многоцелевой фиксированной комбинацией "периндоприл+индапамид+розувастатин" (Роксатенз-инда).
Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

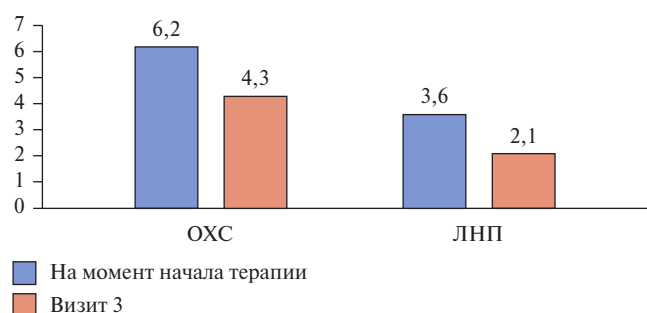


Рис. 7. Динамика ОХС и ЛНП в группе терапии фиксированной комбинацией "периндоприл+индапамид+амлодипин" (Ко-Дальнева®) и розувастатином (Роксера®).

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин.

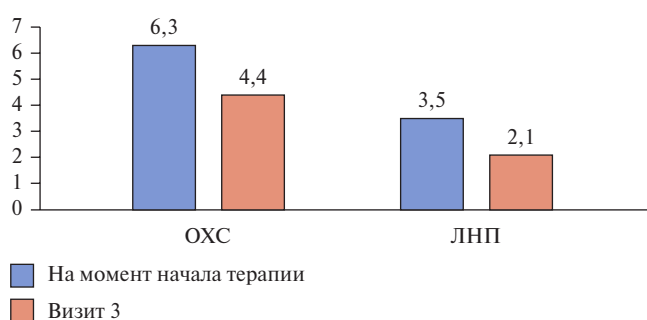


Рис. 9. Динамика ОХС и ЛНП в группе терапии многоцелевой фиксированной комбинацией "периндоприл+индапамид+розувастатин" (Роксатенз-инда).
Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин.

памид+розувастатин (Роксатенз-инда), было отмечено достижение САД <140 мм рт.ст. в 98,3% случаев, САД <130 мм рт.ст. в 72,5% случаев, ДАД <90 мм рт.ст. в 97,0% случаев и ДАД <80 мм рт.ст. в 59,2% случаев. Среди пациентов, получавших терапию фиксированной комбинацией периндоприл+амлодипин+индапамид (Ко-Дальнева®), достижение САД <140 мм рт.ст. было выявлено в 95,5% случаев, САД <130 мм рт.ст. в 73,1% случаев, ДАД <90 мм рт.ст. в 96,3% случаев и ДАД <80 мм рт.ст. в 57,1% случаев. Таким образом, можно говорить о хорошем сопоставимом ответе на лечение обеими фиксированными комбинациями в течение 3 мес. наблюдения.

За время исследования средние показатели АД у пациентов с АГ и дислипидемией, переведённых с предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии, снизились с $163,5 \pm 13,4/94,3 \pm 9,8$ мм рт.ст. до $126,7 \pm 8,6/77,3 \pm 6,5$ мм рт.ст. (рис. 5). Таким образом, можно констатировать, что оба подхода с использованием фиксированных комбинаций оказались эффективными в плане достижения целевых цифр АД.

В группу, получавшую терапию препаратами "периндоприл+амлодипин+индапамид" и розувастатин (препараты "Ко-Дальнева®" и "Роксера®", КРКА), были

исходно включены 5128 пациентов с АГ и дислипидемией. За время наблюдения у них было отмечено снижение уровня САД с $164,9 \pm 13,8$ мм рт.ст. до $127,2 \pm 8,8$ мм рт.ст., уровня ДАД — с $94,2 \pm 10,0$ мм рт.ст. до $77,6 \pm 6,3$ мм рт.ст.; уровень ОХС уменьшился с $6,2 \pm 1,1$ ммоль/л до $4,3 \pm 0,8$ ммоль/л, а уровень ЛНП — с $3,6 \pm 1,0$ ммоль/л до $2,1 \pm 0,7$ ммоль/л (рис. 6, 7).

В группу, получавшую терапию многоцелевой фиксированной комбинацией "периндоприл+индапамид+розувастатин" (Роксатенз-инда), исходно были включены 4649 пациентов с АГ и дислипидемией. За время наблюдения было отмечено снижение уровня САД с $161,9 \pm 12,7$ мм рт.ст. до $126,2 \pm 8,3$ мм рт.ст., уровня ДАД — с $94,5 \pm 9,5$ мм рт.ст. до $76,9 \pm 6,8$ мм рт.ст.; уровень ОХС уменьшился с $6,3 \pm 1,1$ ммоль/л до $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л; уровень ЛНП — с $3,5 \pm 1,0$ ммоль/л до $2,1 \pm 0,6$ ммоль/л (рис. 8, 9).

Таким образом, можно констатировать, что оба медикаментозных подхода оказались эффективными для достижения целевых цифр АД и снижения уровня ЛНП.

За время наблюдения было зафиксировано 23 нежелательных реакции у 20 пациентов из 9777 участников исследования (0,20% пациентов), среди которых 2 были средней степени тяжести (мышечные боли

и диспепсия), а остальные 21 — легкими. В 11 случаях потребовалась коррекция дозировки. Серьезных нежелательных реакций за весь период наблюдения отмечено не было.

Удовлетворенность врачей и пациентов проводимой терапией

Как врачи, так и пациенты оценили удовлетворенность терапией по шкале Ликерта как очень хорошую (4,75–4,8 баллов из 5), степень приверженности к назначенной терапии со слов пациента соответствует высокой и наивысшей.

Полностью удовлетворены и удовлетворены клиническим эффектом терапии были 96% врачей; полностью удовлетворены переносимостью терапии — 84% врачей; удобством подбора дозировок полностью удовлетворены либо просто удовлетворены — 98% врачей.

Контролем над уровнем АД и переносимостью терапии полностью удовлетворены и удовлетворены остались 98% пациентов. Подавляющее большинство пациентов (99%) были полностью удовлетворены и удовлетворены удобством приема терапии.

Приверженность пациентов к проводимой терапии была преимущественно высочайшей (61%).

Обсуждение

Результаты исследования ИНТЕГРАЦИЯ II в целом подтверждают данные, полученные ранее в проводимых менее масштабных исследованиях с многоцелевыми фиксированными комбинациями. Так, в небольшом проспективном исследовании Максимова М.Л. и др. (2017) на 75 пациентах был продемонстрирован не только хороший антигипертензивный и гиполипидемический эффект комбинации "периндоприл+индапамид+розувастатин", но также и ее позитивное влияние на показатели эндотелиальной дисфункции [4]. В том же году Драпкина О.М. и др. [5] провели ана-

лиз данных пациентов, получавших лечение периндоприлом, индапамидом и розувастатином в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования SYNERGY. Всего в анализ были включены 1383 пациента, средний возраст которых составил 55,8 лет.

Наибольшее снижение САД было отмечено в группе периндоприл+индапамид+розувастатин 8/2,5+20 мг ($36,2 \pm 12,3$ мм рт.ст.), в той же группе уровень ЛНП в среднем снизился на 1,78 ммоль/л. В целом эти данные сопоставимы с результатами, полученными в исследовании ИНТЕГРАЦИЯ II.

В итальянском исследовании Mazza A, et al. (2017) 92 пациентам с АГ и ранее не контролируемым уровнем АД на фоне лечения (средний возраст $60,8 \pm 12,1$ лет; 58% — мужчины) на 4 мес. была назначена тройная фиксированная комбинация "периндоприл+амлодипин+индапамид", что привело к достижению целевых цифр АД ($<130/80$ мм рт.ст.) у 64,8% пациентов. Эти данные аналогичны результатам, полученным в исследовании ИНТЕГРАЦИЯ II, в рамках которого такой уровень контроля САД был несколько выше и наблюдался в 73,1% случаев [6].

Заключение

Таким образом, результаты исследования ИНТЕГРАЦИЯ II продемонстрировали эффективность и удобство применения фиксированных комбинаций антигипертензивных и гиполипидемических средств на основе периндоприла и розувастатина в рутинной практике, в сочетании с хорошей переносимостью и высоким уровнем удовлетворенности проводимым лечением как со стороны пациента, так и с позиции врача.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
- Shalnova SA, Yarovaia EB, Metelskaya VA, et al. The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(2):183-93. (In Russ.) Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Метельская В.А. и др. Связь артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(2):183-93. doi:10.20996/1819-6446-2024-3013. EDN IWKEIT.
- Maksimov ML, Ermolaeva AS, Dralova OV. Advantages and novelty of clinical application of the triple combination for arterial hypertension with dyslipidemia: ace inhibitor perindopril with rosuvastatin and indapamide. Russian Journal of Cardiology. 2017;(7):139-50. (In Russ.) Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Преимущества и актуальность клинического применения тройной комбинации ингибитора АПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных артериальной гипертензией и дислипидемией. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):139-50. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-139-150.
- Drapkina OM, Lishuta AS. Using a combination of perindopril, indapamide and rosuvastatin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):454-62. (In Russ.) Драпкина О.М., Лишута А.С. Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):454-62. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-08.
- Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. Adv Ther. 2017;34(4):975-85. doi:10.1007/s12325-017-0511-1.

Возможности и перспективы тромболитической терапии на ранних сроках инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Согласованное мнение экспертов

Терещенко С. Н.¹, Дупляков Д. В.², Ускач Т. М.¹, Галявич А. С.³, Проваторов С. И.¹, Шахнович Р. М.¹, Мирошниченко А. Г.^{4,5}, Явелов И. С.⁶, Олейников В. Э.^{7,8}, Рабинович Р. М.⁹, Быков А. Н.^{10,11}, Васильев А. А.¹², Серебренников И. И.¹³, Рейтблат О. М.^{14,15}, Лесников Е. В.¹⁶, Яковлев А. Н.¹⁷

В статье представлен обзор крупнейших рандомизированных и наблюдательных исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и фармакоинвазивной стратегии в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ).

Тактика ведения пациентов с ИМнСТ является одной из самых обсуждаемых и актуальных проблем в современной кардиологии, поскольку своевременная реваскуляризация миокарда значимо влияет на летальность пациентов и на отдаленный прогноз. Установлено, что ключевым фактором при выборе реперфузионной терапии для ИМнСТ должно быть время от появления симптомов. Ввиду того, что обеспечить время до открытия инфаркт-связанной артерии до 120 мин у всех пациентов, направленных на первичное ЧКВ, в реальной клинической практике не представляется возможным, проведенный на догоспитальном этапе тромболитизис может значительно улучшить их прогноз. Использование фармакоинвазивного подхода с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов в настоящее время должно рассматриваться как приоритетная стратегия лечения ИМнСТ, если проведение первичного ЧКВ в течение 120 мин после установки диагноза не представляется возможным. Фармакоинвазивный подход с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов должен рассматриваться как альтернатива первичному ЧКВ в первые 3 ч от начала ИМнСТ в случаях, когда первичное ЧКВ не может быть выполнено в ближайший 1 ч после постановки диагноза.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная стратегия, реперфузионная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ³ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁴ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁷ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза; ⁸ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ⁹ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; ¹⁰ГБУЗ Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург; ¹¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ¹²ГБУЗ Станция скорой медицинской помощи, Челябинск; ¹³ГБУЗ Московской области Московская областная Станция скорой медицинской помощи, Красногорск; ¹⁴ГБУЗ Тюменской области Областная клиническая больница № 1, Тюмень; ¹⁵ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень; ¹⁶ГКУЗ Пермского края Пермский краевой территориальный центр медицины катастроф, Пермь; ¹⁷ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Терещенко С. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Ускач Т. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Проваторов С. И. — д.м.н., в.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-7936-3634, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Мирошниченко А. Г. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела скорой медицинской помощи, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-4035-8341, Явелов И. С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Олейников В. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии медицинского института, ORCID: 0000-0002-7463-9259, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Быков А. Н. — к.м.н., зав. отделением плановой кардиологии, доцент кафедры терапии ФПК и ПП, ORCID: 0000-0003-1032-0764, Васильев А. А. — главный врач, ORCID: нет, Серебренников И. И. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-5969-2617, Рейтблат О. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 1, доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-9407-5497, Лесников Е. В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Пермского края, директор, ORCID: нет, Яковлев А. Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-5656-3978.

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

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФИС — фармакоинвазивная стратегия.

Рукопись получена 12.05.2025

Принята к публикации 18.06.2025



Для цитирования: Терещенко С. Н., Дупляков Д. В., Ускач Т. М., Галявич А. С., Проваторов С. И., Шахнович Р. М., Мирошниченко А. Г., Явелов И. С., Олейников В. Э., Рабинович Р. М., Быков А. Н., Васильев А. А., Серебренников И. И., Рейтблат О. М., Лесников Е. В., Яковлев А. Н. Возможности и перспективы тромболитической терапии на ранних сроках инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Согласованное мнение экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6417. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6417. EDN: XERiac

Potential of thrombolytic therapy in the early period of ST-elevation myocardial infarction. Expert consensus

Tereshchenko S. N.¹, Duplyakov D. V.², Uskach T. M.¹, Galyavich A. S.³, Provatorov S. I.¹, Shakhnovich R. M.¹, Miroshnichenko A. G.^{4,5}, Yavelov I. S.⁶, Oleynikov V. E.^{7,8}, Rabinovich R. M.⁹, Bykov A. N.^{10,11}, Vasiliev A. A.¹², Serebrennikov I. I.¹³, Reytblat O. M.^{14,15}, Lesnikov E. V.¹⁶, Yakovlev A. N.¹⁷

The article presents an overview of the largest randomized and observational studies on the efficacy and safety of primary percutaneous coronary intervention (PCI) and pharmacoinvasive strategy for ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

The management of STEMI patients is one of the most discussed and pressing issues in modern cardiology, since timely myocardial revascularization significantly affects both patient mortality and long-term prognosis. It has been established that the key factor in choosing reperfusion therapy for STEMI should be the time from the onset of symptoms. Due to the fact that it is not possible to ensure the time before opening the infarct-related artery up to 120 minutes in all patients referred for primary PCI in real-world practice, prehospital thrombolysis can significantly improve their prognosis. Pharmacoinvasive approach with prehospital bolus administration of thrombolytic agents should currently be considered as a priority strategy in STEMI if primary PCI within 120 min after diagnosis is not possible. A pharmacoinvasive approach with prehospital bolus administration of thrombolytic agents should be considered as an alternative to primary PCI in the first 3 hours from the STEMI onset in cases where primary PCI cannot be performed within 1 hour after diagnosis.

Keywords: ST-elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, reperfusion therapy.

Relationships and Activities: none.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³Kazan State Medical University, Kazan; ⁴Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ⁵Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg; ⁶National Medical Research Center for Therapy and Preventive, Moscow; ⁷Burdenko Regional Clinical Hospital, Penza; ⁸Penza State University, Penza; ⁹Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ¹⁰Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg;

¹¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ¹²Emergency Station, Chelyabinsk; ¹³Moscow Regional Emergency Station, Krasnogorsk; ¹⁴Tyumen Region Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen; ¹⁵Tyumen State Medical University, Tyumen; ¹⁶Perm Regional Center for Disaster Medicine, Perm; ¹⁷Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia.

Tereshchenko S. N.* ORCID: 0000-0001-9234-6129, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Provatorov S. I. ORCID: 0000-0002-7936-3634, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Miroshnichenko A. G. ORCID: 0000-0003-4035-8341, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Oleynikov V. E. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Rabinovich R. M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Bykov A. N. ORCID: 0000-0003-1032-0764, Vasiliev A. A. ORCID: none, Serebrennikov I. I. ORCID: 0000-0002-5969-2617, Reytblat O. M. ORCID: 0000-0002-9407-5497, Lesnikov E. V. ORCID: none, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978.

*Corresponding author:
stereschenko@yandex.ru

Received: 12.05.2025 **Accepted:** 18.06.2025

For citation: Tereshchenko S. N., Duplyakov D. V., Uskach T. M., Galyavich A. S., Provatorov S. I., Shakhnovich R. M., Miroshnichenko A. G., Yavelov I. S., Oleynikov V. E., Rabinovich R. M., Bykov A. N., Vasiliev A. A., Serebrennikov I. I., Reytblat O. M., Lesnikov E. V., Yakovlev A. N. Potential of thrombolytic therapy in the early period of ST-elevation myocardial infarction. Expert consensus. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6417. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6417. EDN: XERIA

Ключевые моменты

- Использование фармакоинвазивного подхода с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов в настоящее время должно рассматриваться как приоритетная стратегия лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, если проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 120 мин после установки диагноза не представляется возможным.
- Фармакоинвазивный подход с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов должен рассматриваться как альтернатива первичному ЧКВ в первые 3 ч от начала инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в случаях, когда первичное ЧКВ не может быть выполнено в ближайший 1 ч после постановки диагноза.

Key messages

- Pharmacoinvasive approach with prehospital bolus administration of thrombolytic agents should currently be considered as a priority strategy in ST-elevation myocardial infarction if primary percutaneous coronary intervention (PCI) is not possible within 120 minutes after diagnosis.
- A pharmacoinvasive approach with prehospital bolus administration of thrombolytic agents should be considered as an alternative to primary PCI in the first 3 hours from the onset of ST-segment elevation myocardial infarction in cases where primary PCI cannot be performed within 1 hour after diagnosis.

Введение

Ишемическая болезнь сердца продолжает занимать ведущую позицию в структуре причин смерти во всем мире¹. Тактика ведения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) является одной из самых обсуждаемых и актуальных проблем в современной кардиологии. Своевременная реваскуляризация миокарда значительно влияет как на летальность пациентов непосредственно от ИМ, так и на отдаленный прогноз [1].

Но несмотря на достигнутые успехи в лечении ИМпST, смертность при этом варианте острого коронарного синдрома остается достаточно высокой². Кроме того, растет частота развития постинфарктной сердечной недостаточности (СН), и для ее снижения требуются принципиальные изменения в тактике лечения, направленные на сокращение сроков ишемии миокарда при ИМпST [2].

Ранняя реперфузия при остром ИМпST сохраняет миокард, снижая риск развития СН, нарушений ритма сердца и летальных исходов.

Фармакоинвазивная стратегия и стратегия первичного чрескожного коронарного вмешательства

В настоящее время в лечении ИМпST имеет место применение двух основных стратегий — фармакоинвазивной (ФИС) и первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). После внедрения ЧКВ в клиническую практику проведено много исследований, сравнивающих эти два подхода. Проведенные исследования имеют различный дизайн, из-за чего сложно объединять их результаты. Значительная часть работ сравнивает применение только тромболитической терапии (ТЛТ) и ТЛТ с последующим ЧКВ [3-6].

Проведение тромболиза без последующего ЧКВ не имеет преимуществ при ИМпST. Об этом свидетельствует проведенный еще более 20 лет назад метаанализ 23 рандомизированных исследований [7].

Наиболее ранние исследования, показавшие преимущество ЧКВ, проведены с применением ТЛТ в стационаре [3, 7], когда время до начала реперфузионной терапии при ТЛТ и ЧКВ во многих случаях было одинаковым. Вместе с тем в настоящее время главным преимуществом тромболиза является возможность более раннего начала лечения (иногда с разницей до 2 ч по сравнению с первичным ЧКВ) и быстрое начало действия фибринолитика.

В исследовании CAPITAL-AMI [5] продемонстрировано снижение риска суммы случаев смерти, повторного ИМ, нестабильной стенокардии или инсульта в течение 6 мес. при проведении ЧКВ после ТЛТ теноктеплазой по сравнению с только ТЛТ.

Также в исследовании NORDISTEMI у пациентов с задержкой проведения ЧКВ после проведения тромболиза изучались две стратегии — немедленного перевода для проведения вмешательства и консервативного лечения с переводом только для спасительного ЧКВ [8]. По частоте наступления первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт и новые случаи ишемии за 12 мес.) различий не получено, однако по суммарному показателю "смерть, ИМ и инсульт" стратегия раннего перевода оказалась лучше консервативного ведения (6% vs 16%, отношение рисков (ОР) 0,36, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,16-0,81, $p=0,01$).

В исследовании GRACIA-1 [6] 500 пациентов с ИМпST с проведенным тромболизом были разделены на группы ЧКВ и консервативной терапии. ФИС показала лучшие результаты по снижению смерти, повторного ИМ и реваскуляризации миокарда за 12 мес. (9% vs 21%, ОР 0,44 при 95% ДИ: 0,28-0,70, $p=0,0008$).

Последующее исследование GRACIA-2 [9] уже напрямую сравнило ФИС с первичным ЧКВ. Проведение ЧКВ после тромболиза сопровождалось более высокой частотой (21% vs 6%, $P=0,003$) полной эпикардальной и миокардальной реперфузии (TIMI 3 и снижение подъема сегмента ST $\geq 70\%$) по сравнению с первичным ЧКВ. При этом различий в размере ИМ, сократительной функции левого желудочка и частоте кровотечений выявлено не было. Сопоставимой оказалась и частота смерти, повторного ИМ, инсульта или реваскуляризации миокарда в течение 6 мес. Таким образом, в данной работе ФИС оказалась не хуже первичного ЧКВ при оценке прогноза, и привела к лучшей реперфузии миокарда.

В исследовании EARLY-MYO также была изучена реперфузия миокарда после ЧКВ, а также размер ИМ по данным магнитно-резонансной томографии [10]. ФИС продемонстрировала преимущество по частоте наступления первичной конечной точки (кровоток TIMI 3 и снижение сегмента ST $\geq 70\%$ от исходного) по сравнению с первичным ЧКВ (34,2% vs 22,8%, $p=0,022$), существенных различий в 30-дневных показателях общей смертности, повторного ИМ, развития СН не наблюдалось.

В рандомизированном исследовании ASSENT-4 PCI ($n=838$) проведено сравнение первичного ЧКВ и ЧКВ с предшествующим введением полной дозы тромболитика [11]. Был получен больший процент наступления первичной конечной точки (смерть, застойная СН или шок в течение 30 дней) в группе предшествующего тромболиза (19% vs 13%,

¹ National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 2018-2022 on CDC WONDER Database. Accessed May 3, 2024. <https://wonder.cdc.gov/mcd.html>.

² Здравоохранение в России. Официальное издание. 2023: Статистический сборник / Росстат. — М., 2023. — 179 с.

ОР 1,39, 95% ДИ: 1,11-1,74; $p=0,0045$), большее количество случаев инсульта (1,8% vs 0%, $p<0,0001$) и в целом серьезных нежелательных явлений при отсутствии различий по частоте внутримозговых кровоизлияний. Одним из объяснений такого результата стало короткое время между тромблизисом и ЧКВ, а также существенные различия в антитромботической терапии в группах.

В исследовании WEST [12] проведено сравнение трех стратегий: догоспитальный тромблизис и консервативное лечение, догоспитальный тромблизис плюс ЧКВ и первичное ЧКВ. Совокупные показатели 30-дневной смерти, повторного ИМ, рефрактерной ишемии, застойной СН, кардиогенного шока или жизнеугрожающих желудочковых аритмий оказались сопоставимыми во всех группах, тогда как по комбинированному показателю смерть плюс ИМ были получены значимо худшие результаты при отсутствии ЧКВ, а в группах ФИС и первичного ЧКВ различий не было.

Также все три стратегии были сопоставлены в метаанализе, включавшем 31 исследование [13]. В него вошли разнообразные исследования, в т.ч. и с "облегченным" ЧКВ, когда вмешательство было проведено ранее 2 ч от начала тромбоза. Эта стратегия оказалась значимо хуже, чем ФИС. Наиболее благоприятной в этом анализе оказалась стратегия первичного ЧКВ [14].

Самое крупное рандомизированное контролируемое исследование по сравнению ФИС и первичного ЧКВ — STREAM — продемонстрировало сравнимые результаты наступления конечной точки в виде суммарной частоты смерти от всех причин, кардиогенного шока, застойной СН или повторного ИМ, в течение первых 30 дней наблюдения у 1892 пациентов с достаточно выраженными подъемами сегмента ST на электрокардиограмме и давностью симптомов <3 ч, когда первичное ЧКВ не могло быть выполнено в течение 60 мин после первого контакта с медицинским персоналом (12,4% и 14,3%, $p=0,21$). Аналогичный результат получен и в исследовании STREAM-2 у пациентов 60 лет и старше с половинной дозой тенектеплазы [15].

Проспективные данные 31 госпиталя в Миннеаполисе по сравнению результатов лечения пациентов, поступивших напрямую в специализированные ЧКВ-центры или с переводом из другого стационара, где им вводилась половинная доза тромболитика, не выявили существенных различий в 30-дневной смертности (5,5% vs 5,6%; $p=0,94$), частоте инсульта (1,1% vs 1,3%; $p=0,66$), крупных кровоизлияний (1,5% vs 1,8%; $P=0,65$) и повторного ИМ (1,2% vs 2,5%; $P=0,088$) [16].

Одним из преимуществ более раннего восстановления проходимости окклюзированной коронарной артерии у пациентов с ИМпСТ может быть снижение риска развития СН.

Так, крупный метаанализ 30 исследований (5 рандомизированных и 12 обсервационных) [17] не показал разницы в 30-дневной смертности у пациентов с ИМпСТ в зависимости от стратегии реперфузии. Однако применение первичного ЧКВ увеличило риск развития СН в стационаре и в течение 30 дней наблюдения по сравнению с ФИС.

Метаанализ, включивший только рандомизированные исследования сравнения двух стратегий, показал отсутствие разницы как по 30-дневной, так и годовой смертности, при этом риск развития кардиогенного шока был значимо ниже при применении ФИС (ОР 0,67, 95% ДИ: 0,48-0,95) [18].

В другом метаанализе 17 исследований (6 рандомизированных, 11 обсервационных) ФИС ассоциировалась со значимым снижением риска развития кардиогенного шока по сравнению со стратегией первичного ЧКВ при том, что 30-дневная смертность при обоих подходах не различалась [18].

Внедрение стратегии первичного ЧКВ в клиническую практику Ванкувера в течение 8 лет привело к снижению времени доставки пациента в ЧКВ центр, снижению числа пациентов без реперфузии, но к резкому снижению количества проведенных тромблизисов [19]. Общая госпитальная летальность не изменилась ($p=0,54$), а количество случаев застойной СН имело тенденцию к увеличению ($p=0,056$). Снижение числа ТЛТ при увеличении первичного ЧКВ особенно отразилось на стационарах с возможностью проведения ЧКВ, где зарегистрирована тенденция к увеличению летальности ($p=0,079$) и значимо большее число случаев развития застойной СН ($p=0,014$).

Известно, что для пациентов с ИМпСТ быстрая реперфузия оказывает существенное влияние не только на краткосрочную выживаемость, но и на долгосрочный прогноз.

В отличие от большого количества работ с периодом наблюдения 30 дней, в исследовании TRANSFER-AMI были изучены консервативная и ФИС ведения пациентов с ИМпСТ при длительном анализе, в среднем 7,8 лет. Не было выявлено существенных различий в частоте смерти, ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемической атаки или госпитализации по поводу СН [20].

Обобщая данные сравнения ФИС и стратегии первичного ЧКВ, можно констатировать, что во многом ФИС не хуже в отношении прогноза пациентов и имеет некоторые преимущества в лучшей реперфузии миокарда и снижении риска развития СН.

Важным аспектом является безопасность ФИС реперфузионной терапии. Прежде всего стоит отметить, что проведение первичного ЧКВ также связано с геморрагическими рисками. Метаанализ рандомизированных исследований по сравнению первичного ЧКВ с ТЛТ продемонстрировал увели-

чение риска массивных кровотечений при первичном ЧКВ (ОР 1,30, 95% ДИ: 1,02-1,65) [7]. Наиболее масштабный метаанализ, посвященный сравнению всех стратегий реперфузионной терапии, показал отсутствие статистически значимых различий по частоте "больших" кровотечений между когортами ТЛТ, первичного ЧКВ и ФИС. В свою очередь, ФИС не сопровождалась увеличением риска развития инсульта в сравнении с ТЛТ, однако при первичном ЧКВ, в сравнении с другими подходами к реперфузионной терапии, частота инсультов была ниже [12]. Метаанализ, включающий не только рандомизированные, но и наблюдательные исследования, продемонстрировал аналогичные результаты. Несмотря на относительное увеличение риска кровотечений в период госпитализации, частота крупных кровотечений за 30 дней и 12 мес. наблюдения в группе ФИС не отличалась от группы первичного ЧКВ [17].

Стоит отметить, что большое количество исследований сравнивало тромболизис, проведенный в стационаре с ЧКВ, поэтому время открытия коронарной артерии было одинаковым, тогда как догоспитальный тромболизис дает значительное преимущество во времени начала реперфузии. Поэтому в исследованиях с догоспитальным тромболизисом получены преимущества ФИС. Это в очередной раз говорит о первостепенности временного фактора в лечении ИМпСТ.

Проблема соблюдения времени до первичного ЧКВ

Хотя современные руководства по диагностике и лечению пациентов с ИМпСТ рекомендуют первичное ЧКВ в качестве предпочтительной стратегии [21, 22], это часто невыполнимо.

В действующих рекомендациях при выборе реперфузионной стратегии ИМпСТ необходимо ориентироваться на временной интервал 120 мин от постановки диагноза до открытия инфаркт-связанной артерии [23]. Но как в реальной клинической практике, так и в клинических исследованиях достаточно большой процент пациентов подвергаются так называемому "позднему" ЧКВ, когда при выборе стратегии первичного ЧКВ в итоге не удается уложиться в рекомендованный временной интервал.

По результатам российского регистра Регион ИМ, первичное ЧКВ было выполнено 60,6% пациентов, изолированная ТЛТ проводилась 7,4%, фармакоинвазивная тактика лечения применялась в 20,9% случаев [24]. Доля пациентов с первичным ЧКВ, которым было выполнено вмешательство в пределах 120 мин, составила 58%. То есть у 42% пациентов не были соблюдены рекомендации по своевременной реваскуляризации.

В крупном норвежском регистре с участием 21121 пациента с ИМпСТ только у 54% пациентов было

проведено ЧКВ в рекомендованные сроки, у 11% была задержка ЧКВ до 180 мин, а у 7% — >180 мин. ФИС были подвергнуты 17% пациентов [25]. Выживаемость (медиана периода наблюдения 2,5 года) при ФИС оказалась сопоставимой с своевременным ЧКВ, и значимо лучшей по сравнению с отсроченным вмешательством.

В регистре, проведенном в Сиднее (n=2091), была зарегистрирована большая доля ФИС — 48%, 52% пациентов были доставлены на первичное ЧКВ [26]. Среди пациентов с первичным ЧКВ своевременно было проведено 68% вмешательств, а 32% — с задержкой. Смертность в течение 3 лет у всех пациентов с ЧКВ превысила почти в 2 раза этот показатель в группе ФИС ($p<0,01$). Сравнение числа летальных исходов при отсроченном ЧКВ показало в 3 раза большие цифры (20,2% и 6,2%, соответственно).

По данным исследования по доступности медицинской помощи при остром коронарном синдроме в России и влияния на летальность [27] доля пациентов, которым при ИМпСТ проводится ЧКВ, увеличивается. В этой работе доля пациентов, госпитализированных в течение первых 2 ч, в 2021г составила 25,9%. Летальность от ИМпСТ с 2016 по 2021гг не изменилась. В данном исследовании был выявлен более высокий вклад ТЛТ в снижение летальности при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST по сравнению с ЧКВ у пациентов, госпитализированных в течение 24 ч от начала симптомов.

Эффективность ТЛТ при раннем обращении

Время от появления симптомов до реперфузии является важнейшим и доказанным предиктором прогноза пациентов с ИМпСТ [28, 29].

Если ишемия кратковременна, повреждение миокарда почти полностью обратимо. В этом случае функциональные нарушения в кардиомиоцитах происходят без потери структурной целостности, с отличительными признаками отека. Известно, что при ранней реперфузии происходит abortивное течение ИМ. При продолжающейся ишемии происходит переход от abortивной стадии ИМ к стадии некроза, и количество серьезных осложнений возрастает от 2 до 10 раз [2].

Возможность применения догоспитального фибринолиза была установлена еще более 20 лет назад в ходе исследования ASSENT [30].

Одним из значимых результатов известного исследования STREAM был вывод о сравнимой эффективности ФИС с догоспитальным тромболизисом и первичным ЧКВ у пациентов с давностью начала симптомов <3 ч [15].

В крупном канадском регистре пациентов с ИМпСТ ФИС с применением тромболитика в половинной дозе

была связана с более значимой динамикой сегмента ST и снижением частоты первичной конечной точки (смерть от всех причин, застойная СН, кардиогенный шок и повторный ИМ в течение 1 года), частота кровотечений при этом не увеличивалась [31].

По результатам Канадского регистра была изучена частота прерывания течения ИМ в зависимости от применяемой стратегии и времени от начала симптомов [32]. У пациентов с давностью развития симптоматики до 4 ч тромболизис привел к значимо большему количеству так называемых "абортных" ИМ (со снижением ферментов ниже 2 норм и регрессом изменений электрокардиограммы) по сравнению с первичным ЧКВ ($p=0,005$). Максимальное преимущество ТЛТ было получено при еще большем сокращении времени от начала болевого приступа. Фибринолиз, проведенный в течение первого часа после появления симптомов, успешно прервал ИМ примерно у 31,1% пациентов с ИМпСТ. Пациенты, у которых ИМ был расценен как абортный, имели значительное снижение числа госпитальных исходов (смерть/шок/застойная СН) (5,6% vs 13,6%; $p<0,001$).

Исследование CAPTIM показало преимущество догоспитального фибринолиза по сравнению с первичным ЧКВ по показателю 30-дневной смертности у пациентов с ИМпСТ и временем от начала симптомов до 2 ч [33].

Позднее связь между стратегией реперфузии и временем от начала появления симптомов была изучена в комбинированном анализе исследований CAPTIM и WEST (1168 пациентов с ИМпСТ) [34]. В оба эти исследования включались пациенты с давностью болевого синдрома до 6 ч. Конечной точкой объединенного анализа была смерть в течение 1 года. По количеству летальных исходов не получено разницы в зависимости от проведения тромболизиса или первичного ЧКВ. При этом получена значимая связь между задержкой и лечением ($p=0,043$). Преимущество ТЛТ в снижении годовой смертности наблюдалось у пациентов с началом симптомов ≤ 2 ч (2,8% vs 6,9% при первичном ЧКВ, $p=0,021$), тогда как в более поздние сроки не наблюдалось никакой разницы в лечении (6,9% vs 6,0%, $p=0,529$, ОР 1,23, 95% ДИ: 0,61-2,46). Стратегия ранней ТЛТ продемонстрировала снижение смертности в течение 1 года по сравнению с первичным ЧКВ у пациентов с быстрым началом лечения.

Прямая зависимость между выживаемостью и временем от появления симптомов, которая наблюдается у пациентов, прошедших первичное ЧКВ, возможно, не удивительна, учитывая, что даже при оптимальных обстоятельствах, существующих для своевременного доступа к экспертному ЧКВ как в CAPTIM, так и в WEST, медианное время для его достижения составляло 189 мин; следовательно, только четверть па-

циентов перенесли ЧКВ в течение 148 мин с момента появления симптомов [34].

Во французском регистре FAST-MI ФИС на ранних стадиях развития ИМпСТ показала 30-дневные и годовичные показатели выживаемости, сопоставимые с показателями при первичном ЧКВ [35].

Анализ 11-летнего внедрения догоспитального тромболизиса в арктических районах Норвегии показал взаимосвязь с временем начала ТЛТ и развитием СН и 1-летней смертностью ($p=0,002$ и $p=0,01$, соответственно) [36].

Применение различных алгоритмов выбора стратегии ведения пациентов с ИМпСТ в зависимости от времени начала симптомов демонстрирует хорошие результаты при проведении тромболизиса у пациентов с ранним началом заболевания и в регистровых работах [37, 38]. Так, в наблюдении с применением протокола клиники Мэйо [37], где пациенты были разделены на 3 категории: первая группа пациентов, поступивших непосредственно в стационар с первичным ЧКВ, немедленно подвергалась вмешательству, пациенты с давностью симптомов >3 ч переводились из региональных госпиталей в стационар с возможностью ЧКВ, а пациентам с давностью болевого синдрома <3 ч вводился в региональном госпитале тромболизит. В результате госпитальная летальность и смерть в течение наблюдения (медиана 184 дня) оказалась наименьшей в группе тромболизиса, по сумме показателей смерть и повторный ИМ существенной разницы между группами не было.

В Венском регистре пациентов с ИМпСТ [38] применение тромболизиса оказалось сопоставимым по эффективности с первичным ЧКВ у пациентов с давностью симптомов 2-3 ч, преимущество ЧКВ было получено только у позднее обратившихся за медицинской помощью. Стоит учесть, что первичное ЧКВ сравнивалось не с ФИС, а только с тромболизисом, часть из которого была проведена на госпитальном этапе.

Рекомендации 2019г канадских Общества кардиологов и Ассоциации интервенционной кардиологии предлагают рассматривать ФИС как альтернативу первичному ЧКВ для пациентов с ранним обращением за медицинской помощью (появление симптомов <3 ч) при низком риске кровотечения [39].

Время от появления симптомов должно быть ключевым фактором при выборе реперфузионной терапии для ИМпСТ [34].

Заключение

В рамках совета экспертов были рассмотрены вопросы выбора реперфузионной стратегии у пациентов с ИМпСТ.

Обсудив доказательную базу по применению различных стратегий лечения ИМпСТ, полученную за последние 25 лет, сделаны следующие заключения:

— большинство доказательств о преимуществе ЧКВ перед ТЛТ получены >15 лет назад, когда не применялись современные антитромботические препараты, а частота радиального доступа при ЧКВ была невысокой;

— в значительном количестве исследований доказана эффективность первичного ЧКВ по сравнению с изолированной ТЛТ. Корректным является сравнение ФИС с первичным ЧКВ;

— часто доказательства большей эффективности первичного ЧКВ основаны на исследованиях, в которых применялся госпитальный тромболизис, что не дает ожидаемого выигрыша во времени для ФИС;

— в современной реальной клинической практике не представляется возможным у всех пациентов, направленных на первичное ЧКВ, обеспечить время до открытия инфаркт-связанной артерии до 120 мин;

— учитывая данные клинических исследований и регистров, у пациентов с давностью начала симптомов до 2-3 ч есть вероятность abortивного течения ИМ. Этой группе пациентов немедленно проведенный на догоспитальном этапе тромболизис может значительно улучшить прогноз.

Принимая во внимание вышеизложенное, совет экспертов предлагает:

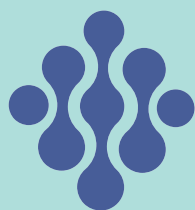
- Использовать фармакоинвазивный подход с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов как приоритетную стратегию реперфузионного лечения во всех случаях, когда есть серьезные сомнения, что удастся провести первичное ЧКВ в течение 120 мин после установки диагноза при условии, что давность ИМпСТ не превышает 12 ч.
- Рассматривать фармакоинвазивный подход с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов как альтернативу первичному ЧКВ в первые 3 ч от начала ИМпСТ в случаях, когда первичное ЧКВ не может быть выполнено в ближайший 1 ч после постановки диагноза.

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

Литература/References

1. Rangel FOD. Reperfusion Strategies in Acute Myocardial Infarction: State of the Art. *Int J Cardiovasc Sci.* 2021;35(1):113-22. doi:10.36660/ijcs.20200226.
2. Kumar A, Vora K, Bhatt DL et al. The Canadian Cardiovascular Society Classification of acute atherothrombotic myocardial infarction provides a novel staging scheme based on tissue injury severity. *Eur Heart J.* 2024;45(12):976-9. doi:10.1093/eurheartj/ehad821.
3. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:733-42. doi:10.1056/NEJMoa025142.
4. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation.* 2003;108:1809-14. doi:10.1161/01.CIR.0000091088.63921.8C.
5. Le May MR, Wells GA, Labina M, et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL-AMI Study). *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;46(3):417-24. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.042.
6. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9439):1045-53. doi:10.1016/S0140-6736(04)17059-1.
7. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
8. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances: results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(2):102-10. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.007.
9. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *European Heart Journal.* 2007;28(8):949-60. doi:10.1093/eurheartj/eh461.
10. Pu J, Ding S, Ge H, et al. Efficacy and safety of a pharmacoinvasive strategy with half-dose alteplase versus primary angioplasty in ST segment-elevation myocardial infarction: EARLY-MYO trial (early routine catheterization after alteplase fibrinolysis versus primary PCI in acute ST segment-elevation myocardial infarction). *Circulation.* 2017;136:1462-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582.
11. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006;367(9510):569-78. doi:10.1016/S0140-6736(06)68147-6.
12. Paul W, Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) Study. *Eur Heart J.* 2006;27:1530-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl088.
13. Fazel R, Joseph TI, Sankaradas MA, et al. Comparison of Reperfusion Strategies for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Multivariate Network Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e015186. doi:10.1161/JAHA.119.015186.
14. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;368:1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
15. Van de Werf F, Ristić AD, Averkov OV, et al. STREAM-2: Half-Dose Tenecteplase or Primary Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized, Open-Label Trial. *Circulation.* 2023;148(9):753-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064521.
16. Larson DM, Duval S, Sharkey SW, et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1232-40. doi:10.1093/eurheartj/ehr403.
17. Li K, Zhang B, Zheng B, et al. Reperfusion Strategy of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Pharmaco-Invasive Therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:813325. doi:10.3389/fcvm.2022.813325.
18. Roule V, Arduin P, Blanchard K, et al. Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care.* 2016;20:359. doi:10.1186/s13054-016-1530-z.
19. Fordyce CB, Cairns JA, Singer J, et al. Evolution and Impact of a Regional Reperfusion System for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Can J Cardiol.* 2016;32(10):1222-30. doi:10.1016/j.cjca.2015.11.026.
20. Arbel Y, Ko DT, Yan AT, et al. Long-term Follow-up of the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Can J Cardiol.* 2018;34(6):736-43. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.005.
21. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2025;151(13): e771-e862. doi:10.1161/CIR.0000000000001309.
22. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023; 44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
23. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Russian

- Journal of Cardiology. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN IVJCUK.
24. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of the reperfusion therapy for ST-Segment elevation myocardial infarction according to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. *Kardiologiya*. 2024;64(2):3-17. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2024;64(2):3-17. doi:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
25. Jortveit J, Pripp AH, Halvorsen S, et al. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction in Norway. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(5):442-51. doi:10.1093/ehjcvp/pvab041.
26. Jamal J, Idris H, Faour A, et al. Late outcomes of ST-elevation myocardial infarction treated by pharmaco-invasive or primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2023;44(6):516-28. doi:10.1093/eurheartj/ehac661.
27. Oleynik BA, Starodubov VI, Evdakov VA, Abzalilova LR. Association of mortality rates and availability of emergency and specialized, including high-tech, medical services for acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5514. (In Russ.) Олейник Б.А., Стародубов В.И., Евдаков В.А., Абзалилова Л.Р. Ассоциации показателей летальности и доступности скорой и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5514. doi:10.15829/1560-4071-2023-5514.
28. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primarypercutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779-88. doi:10.1093/eurheartj/ehi810.
29. Armstrong PW, Westerhout CM, Welsh RC. Duration of symptoms is the key modulator of the choice of reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:1293-303. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.796383.
30. Welsh RC, Goldstein P, Adgey J, et al. Variations in pre-hospital fibrinolysis process of care: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3 Plus international acute myocardial infarction pre-hospital care survey. *Eur J Emerg Med*. 2004;11:134-40.
31. Baine KR, Armstrong PW, Zheng Y, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019;12: e008059. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008059.
32. Baine KR, Ferguson C, Ibrahim QI, et al. Impact of reperfusion strategy on aborted myocardial infarction: insights from a large Canadian ST-elevation myocardial infarction clinical registry. *Can J Cardiol*. 2014;30:1570-5. doi:10.1016/j.cjca.2014.08.021.
33. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet*. 2002;360:825-9. doi:10.1016/S0140-6736(02)09963-4.
34. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J*. 2011;161(2):283-90. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.033.
35. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: data from the French registry in acute ST-elevation myocardial infarction (FASTMI). *Circulation*. 2008;118:268-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762765.
36. Mannsverk J, Steigen T, Wang H, et al. Trends in clinical outcomes and survival following prehospital thrombolytic therapy given by ambulance clinicians for ST-elevation myocardial infarction in rural sub-arctic Norway. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):8-14. doi:10.1177/2048872617748550.
37. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI protocol. *Circulation*. 2007;116:729-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699934.
38. Kalla K, Christ G, Karnik R, et al., for the Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese Registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation*. 2006;113:2398-405. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.586198.
39. Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35(2):107-32. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.031.



**ШКОЛА
МОЛОДЫХ
КАРДИОЛОГОВ**



Российское
кардиологическое
общество

AstraZeneca 

Новый образовательный проект на сайте
Российского кардиологического общества —
«Школа молодых кардиологов», созданный
при поддержке компании «АстраЗенека»

**Это интерактивная обучающая платформа,
в которой объединились опыт признанных
профессоров и свежий взгляд молодых
специалистов. Вместе они подготовили для
вас насыщенную, практико-ориентированную
программу**

Вас ждут:

- видеодискуссии
с ведущими экспертами
- подкасты на
актуальные темы
- клинические кейсы
для самопроверки
и отработки
практического
мышления

**Приняв участие
в проекте, вы получите:**

- доступ к эксклюзивным
образовательным материалам
- возможность сверить свои клинические
решения с мнением экспертов
- поддержку в профессиональном
развитии и уверенности в ежедневной
практике
- участие в формировании
сообщества молодых
кардиологов по всей стране

**Присоединяйтесь
и станьте частью нового
поколения специалистов,
формирующих будущее
русской кардиологии.**



Материал предназначен для работников здравоохранения.
Имеются противопоказания.
При назначении ознакомьтесь, пожалуйста, с полной
инструкцией по медицинскому применению
лекарственного препарата/ОХЛП

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз» 123100, г. Москва,
1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30.
Тел.: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: RU-25157.
Дата одобрения: 25.06.2025. Дата истечения: 25.06.2027

КО-ДАЛЬНЕВА®

амлодипин | индапамид | периндоприл

ИННОВАЦИОННАЯ РАЗРАБОТКА КОМПАНИИ КРКА



1

В РОССИИ,¹
В ЕВРОПЕ

2

ШАГ
ТЕРАПИИ АГ
В СООТВЕТСТВИИ
с рекомендациями²



Упаковки
№30 и №90³



ТРОЙНАЯ СИЛА ДЛЯ УКРОЩЕНИЯ ГИПЕРТОНИИ⁴



Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия.

Источники информации: 1. По дате регистрации ФК подобного состава (амлодипин/индапамид/периндоприл), данные ГРЛС. 2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (9): 6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. 3. Общая характеристика лекарственного препарата Ко-Дальнева®. 4. Исходя из трёх действующих компонентов препарата Ко-Дальнева®, достижение целевых значений АД («укрошение гипертонии») было продемонстрировано в исследовании СИЛА: Кисляк О.А. и др. Рациональная фармакология в кардиологии. 2019; 15 (2): 166–173.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Заказчик размещения рекламы: ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

