

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, (под эгидой комитета по практике ESC 2016)

Коморбидная патология у больных ИБС при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров

Приверженность больных хронической ИБС к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ)

Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ИБС – есть ли возможность объединения?

Особенности диагностики и лечения ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста

Медико-социальные особенности больных ИБС и качество жизни

Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики

В ФОКУСЕ:

Ишемическая болезнь сердца



ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ АГ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Триплексам®

СОСТАВ: Триплексам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг: 5,0 мг амлодипина/0,625 мг индапамида/2,5 мг периндоприла аргинина. Триплексам 5 мг/1,25 мг/5 мг: 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/1,25 мг/5 мг: 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг: 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг: 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА:** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки продолжительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Триплексам подбирается после ранее проведенного титрования до отдельных компонентов. Пациенты детского возраста не следует применять. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата. Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Нечеткая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Почечная недостаточность умеренной степени (КК < 60 мл/мин) для дозирования комбинации периндоприла/индапамида 10 мг/2,5 мг (т.е. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг и Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг). Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). **Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.** Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Печеночная энцефалопатия. Тяжелая печеночная недостаточность. Гипотония. Тяжелая артериальная гипотензия. Шок (включая кардиогенный). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, значимый стеноз устья аорты). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. Одновременное применение с лисереноидными препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»). Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки. Одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT. Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови. Возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С осторожностью – у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Препараты приему, пациенты должны наблюдаться, пока признаки отек не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. С осторожностью – у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуру десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммуноотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП. Временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. Гемодиализ. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакологической группы. Беременность. Прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию. Печеночная энцефалопатия. Препараты приему. Фоточувствительность. Прекратить лечение. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ*. Нарушение функции почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить, использовать низкие дозы, либо использовать комбинацию препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина – через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Триплексам не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Риск артериальной гипотонии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижении содержания электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или циррозом печени с отеками и асцитом): терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивать. Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. Наличие исходной гипотонии связано с риском венозного развития артериальной гипотонии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии); регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. Гипотониями: более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (>70 лет), с сахарным диабетом, истощением, сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эplerенон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови, Гипотониями. Группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени с отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможное развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемиями: отменить прием диуретических средств и провести исследование функции парашитовидных желез. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. Сухой кашель. Атеросклероз. У пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. Гипотонический криз. Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью – с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. Митральный стеноз/артериальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью – пациентам

с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипотонии. Этнические различия. Менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием за один сутки до хирургического вмешательства. Печеночная недостаточность. Соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается функциональный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов прекратить прием. Мочевая кислота. При повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Пациенты пожилого возраста. Перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*.** Противопоказанные сочетания. Амикроин у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Нерескомандуемые сочетания. Препараты лития. Аспирин у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустин. Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия. Дигиталис (внутреннее введение). Грейфрут или грейфрутовый сок. Сочетания, требующие особого внимания. Баклофен. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе >3 г в сутки. Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (эplerенон, спиронолактон). Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотериин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетрациклин, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. Сочетание препаратов, требующее внимания. Трициклические антидепрессанты, нейролептики. Антигипертензивные средства и вазодилаторы. Кортикостероиды, тетрациклин, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокарнамины. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Гипотимики (пикалитин, саклитин, ацилитин, ацилитин). Симптоматическая. Препараты золота. Метформин. Иодосодержащие контрастные вещества. Соли калия. Циклоспорин. Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин. Симпатетики. Противовоспалительные средства (рипонавири). Прочие взаимодействия. Сиднефавил. Циклоспорин. Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДНО*** Применение препарата Триплексам при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*** У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** Часто: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, диспегия, нарушения зрения, зевот в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, макулопалулезная сыпь, стазисы мышц, периферический отек, эритема, повышенная утомляемость, отек. Нечасто: ринит, экзема/дерматит, реакции повышенной чувствительности, гипотония, гиперкалиемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гистезия, тремор, обморок, диспепсия, нарушение аккомодации, кореоформия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, вазкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, изменение ритма дефекации, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алоpecia, алоpecia, гипотония, изменение цвета кожи, эритема, повышенное потоотделение, неэффективный артрит, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение менструального цикла, инкуриция, полиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, икота/радика, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падение. Редко: повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. Очень редко: агранулоцитоз, апластическая анемия, гастропарез, гипонатриемия, нейтропения, отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, кореоформия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Нечеточенная частота: гипонатриемия, снижение содержания калия и развитие гипотонии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, обморок, экстрапиримидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае почечной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ*, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*** Периндоприлат – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонида с ионным коллоидом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосуда стенок. **ФОРМА ВЫПУСКА*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг; 5 мг + 1,25 мг + 5 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг; 5 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 20 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащий влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией о медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 3,582
импакт-фактор (2014) 1,234

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

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

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (143) 2017

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галавич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошвин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревиншвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Карпов Ю. А. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2014) 3,582
Impact-factor (2014) 1,234

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

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

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

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

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 3 (143) 2017

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

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

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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

Karpov Yu. A. (Moscow)
Martsevich S. Y. (Moscow)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обращение к читателям

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Барбараш О. Л., Семенов В. Ю., Самородская И. В., Евсеева М. В., Рожков Н. А., Сумин А. Н., Барбараш Л. С.
Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Марцевич С. Ю.
Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ)

Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М., Лимарева Л. В.
Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца

Номоконова Е. А., Елыкомов В. А., Ефремушкина А. А., Никулина Е. Г., Недосеко К. В.
Программа управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердца в Алтайском крае

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А.
Оценка уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца

Архипов О. Г., Сумин А. Н.
Диастолическая дисфункция правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца

Глоц Д. Д., Новак З.
Влияние велотренировок в помещении на параметры гемодинамики левого желудочка мужчин с ишемической болезнью сердца и после инфаркта миокарда

Соболева Г. Н., Федулов В. К., Самко А. Н., Левицкий И. В., Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Карпов Ю. А.
Прогностическое значение дисфункции эндотелия коронарных и плечевой артерии, традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией

Бабаев М. А., Еременко А. А., Дымова О. В., Полякова П. В., Федулова С. В., Фролова Ю. В.
Применение левосимендана при подготовке пациентов с хронической сердечной недостаточностью к кардиохирургическим операциям

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Бойцов С. А., Самородская И. В., Галявич А. С., Белялов Ф. И., Вайсман Д. Ш., Явелов И. С., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Зайратьянц О. В., Какорина Е. П.
Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца — есть ли возможность объединения?

CONTENTS

5 Address to the readers

ORIGINAL ARTICLES

6 Barbarash O. L., Semjonov V. Yu., Samorodskaya I. V., Evseeva M. V., Rozhkov N. A., Sumin A. N., Barbarash L. S.
Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers

14 Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Martsevich S. Yu.
Compliance to clinician prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry PROFILE)

20 Rubanenko O. A., Fatenkov O. V., Khokhlunov S. M., Limareva L. V.
A role of superoxide dismutase in development of post-operation atrial fibrillation in coronary heart disease patients

25 Nomokonova E. A., Elykomov V. A., Efremushkina A. A., Nikulina E. G., Nedoseko K. V.
Registry management program for ischemic heart disease in Altaysky kray

30 Drapkina O. M., Shepel R. N., Deeva T. A.
Galectin-3 level in patients with metabolic syndrome and coronary heart disease

37 Arkhipov O. G., Sumin A. N.
Diastolic dysfunction of the right ventricle in coronary heart disease patients

46 Gloc D. D., Nowak Z.
The impact of indoor cycling training on hemodynamic parameters of the left ventricle of men with ischaemic heart disease or after myocardial infarction

54 Soboleva G. N., Fedulov V. K., Samko A. N., Levitsky I. V., Rogoza A. N., Balakhonova T. V., Karpov Yu. A.
Prognostic value of endothelial dysfunction in coronary and brachial arteries, and common risk factors in development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina

59 Babaev M. A., Eremenko A. A., Dymova O. V., Polyakova P. V., Fedulova S. V., Frolova Yu. V.
Levosimendan in preoperation therapy for cardiosurgery in patients with chronic heart failure

OPINION ON A PROBLEM

63 Boytsov S. A., Samorodskaya I. V., Galyavich A. S., Belyalov F. I., Vaisman D. Sh., Yavelov I. S., Nikulina N. N., Yakushin S. S., Zayratiants O. V., Kakorina E. P.
Statistical, clinical and morphological classifications of coronary heart disease — possible to unite?

Белялов Ф. И.

Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста

72

Belyalov F. I.

The specifics of ischemic heart disease management in elderly

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Петрова М. М., Прокопенко С. В., Еремина О. В.,
Можейко Е. Ю., Каскаева Д. С., Ганкин М. И.

Состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования

77

Petrova M. M., Prokopenko S. V., Eremina O. V.,
Mozheyko E. Yu., Kaskaeva D. S., Gankin M. I.

Cerebral circulation and cognition in patients with coronary heart disease underwent coronary bypass operation

Якушин С. С., Селезнев С. В.

Оценка эффективности перевода с сартанов на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы "SARA"

85

Yakushin S. S., Seleznev S. V.

Evaluation of transition efficacy to angiotensine converting enzyme inhibitors in patients with insufficient blood pressure control. The results from regional program "SARA"

Кочеткова И. В., Черных Т. М.

Влияние ингибитора I_f -каналов на показатели variability ритма сердца у пациентов после аорто-коронарного шунтирования при пробе с фиксированным темпом дыхания

91

Kochetkova I. V., Chernykh T. M.

The influence of I_f -channel inhibition on heart rate variability in patients post coronary bypass surgery by the test with fixed respiration tempo

Воронина В. П., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П.,
Деев А. Д. от имени участников исследования КВАЗАР
Оценка антиишемического и антиангинального эффектов
никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле
в рамках исследования КВАЗАР

97

Voronina V. P., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Deev A. D.
on behalf of the KVAZAR study workgroup

Assessment of antiischemic and antianginal effects of nicorandil by treadmill test, under the framework of KVAZAR study

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

104

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рабочая группа по онкологическим заболеваниям
и сердечно-сосудистой токсичности Европейского
общества кардиологов (ЕОК)

Меморандум ESC по лечению онкологических
заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности,
разработанный под эгидой комитета по практике
ESC 2016

105

The Task Force for cancer treatments
and cardiovascular toxicity of the European Society
of Cardiology (ESC)

2016 ESC position paper on cancer treatments
and cardiovascular toxicity developed under the auspices
of the ESC committee for practice guidelines

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Лубоятникова Е. С., Дупляков Д. В.

Острый коронарный синдром у пациентов
со злокачественными новообразованиями

140

Luboyatnikova E. S., Duplyakov D. V.

Acute coronary syndrome in malignancy patients

Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., Васюк Ю. А.

Современный взгляд на кардиотоксичность
химиотерапии онкологических заболеваний, включающей
антрациклиновые антибиотики

145

Gendlin G. E., Emelina E. I., Nikitin I. G., Vasyuk Yu. A.

Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics
in oncology including anthracyclines

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Нагибина Ю. В., Захарова Л. А.

Медико-социальные особенности больных ишемической
болезнью сердца и качество жизни

155

Nagibina Yu. V., Zakharova L. A.

Life quality, medical and social characteristics of coronary
heart disease patients

Кремнева Л. В., Суплотов С. Н., Шалаев С. В.

Современные высокочувствительные методы
определения тропонинов в диагностике миокардиальной
ишемии и оценке прогноза заболевания у больных
хронической ишемической болезнью сердца

160

Kremneva L. V., Suplotov S. N., Shalaev S. V.

Modern high-sensitive troponin diagnostic methods
in assessment of myocardial ischemia and prognostical value
for chronic coronary heart disease

LITERATURE REVIEWS

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер Российского кардиологического журнала, практически полностью посвященный проблеме стабильно протекающей ишемической болезни сердца (ИБС), или, как ее раньше называли, хронической ИБС. Стабильная ИБС, по данным официальной статистики, это очень распространенное заболевание (около 8 миллионов пациентов) и вносит существенный вклад в показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что на сайте Минздрава РФ недавно были размещены клинические рекомендации “Стабильная ишемическая болезнь сердца”, подготовленные группой экспертов и одобренные тремя профессиональными научными обществами — РКО, НОА и НОАТ.

Важно, что представленные в номере статьи подходят к изучению стабильно протекающей ИБС с самых разнообразных позиций: это и использование регистров, самых современных методов оценки течения болезни, и применение современных диагностических, как инструментальных, так и биохимических методов, позволяющих улучшить выявление особенностей течения ИБС, возникновение тех или иных осложнений заболевания, прогнозировать его течение. Представляет интерес обсуждение проблем современной классификации ИБС. Несколько статей посвящены проблемам лекарственного лечения ИБС, как с общих позиций, так и с применением конкретных лекарственных препаратов. Обсуждается

д.м.н., профессор
Карпов Юрий Александрович
д.м.н., профессор
Марцевич Сергей Юрьевич



Карпов Ю. А.



Марцевич С. Ю.

крайне значимая в настоящее время проблема приверженности больного к назначенному лечению. Не обойдена вниманием и весьма актуальная в нашей стране проблема физической реабилитации больных ИБС. Для практического врача важно, что в нескольких статьях обсуждаются важность учета сопутствующей патологии у таких больных, в том числе больных с сопутствующими онкологическими заболеваниями, а также проблема диагностики и лечения больных ИБС пожилого возраста.

Надеемся, что представленный номер журнала будет одинаково интересен как для научных сотрудников, так и для практических врачей.

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

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

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ: ОПЫТ ДВУХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

Барбараш О.Л.^{1,4}, Семенов В.Ю.², Самородская И.В.³, Евсеева М.В.¹, Рожков Н.А.², Сумин А.Н.¹, Барбараш Л.С.¹

Цель. Оценить частоту выявления коморбидной патологии у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ) в двух хирургических клиниках России.

Материал и методы. В ретроспективное исследование, выполненное на основании баз данных на пациентов ФГБУ "Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева" (НЦССХ им. А.Н. Бакулева) и ФГБНУ "Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ), включено 1702 больных (1358 мужчин и 344 женщин) из НЦССХ им. А.Н. Бакулева и 1159 пациентов (895 мужчин и 264 женщины) из НИИ КПССЗ, которым выполнено КШ, в том числе в сочетании с другими операциями за период 2014-2015 гг. Проведен сравнительный анализ частоты коморбидной и сочетанной патологии.

Результаты. Ведущая фоновая патология в общей группе больных — артериальная гипертензия (АГ) 2322 (81,2%). Более чем в половине случаев в анамнезе выявлен перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) — 1719 (60,1%), из них у 250 (8,7%) пациентов — аневризма левого желудочка. Атеросклероз артерий нижних конечностей регистрировался в 13,8% случаев. Перенесенный ранее инсульт встречался в 5,6% случаев. Предшествующая каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) выполнялась 30 (1,0%) пациентам, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — 190 (6,6%) больным. Наиболее частая коморбидная патология в общей группе — сахарный диабет 2 типа 505 (17,6%). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) встречалась у 352 (12,3%) больных, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 10,6% случаев.

Пациенты НИИ КПССЗ были старше ($62,5 \pm 7,8$ vs $60,8 \pm 8,5$ лет, $p=0,003$), среди них достоверно чаще регистрировались АГ ($83,1$ vs $79,8\%$, $p=0,02$), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($7,2$ vs $4,5\%$, $p=0,002$), перенесенный ИМ ($66,8$ vs $55,5\%$, $p<0,05$), предшествующее ЧКВ ($12,9$ vs $2,4\%$, $p<0,05$), ХОБЛ ($13,8$ vs $11,3\%$, $p=0,044$), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ ($15,2$ vs $7,5\%$, $p<0,05$) по сравнению с больными НЦССХ им. А.Н. Бакулева.

У пациентов НЦССХ им. А.Н. Бакулева атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей регистрировалось в 1,5 раза чаще ($15,9$ vs $10,6\%$, $p<0,05$), предшествующая КЭАЭ выполнялась в 3,7 раза чаще, по сравнению с больными НИИ КПССЗ ($1,5$ vs $0,4\%$, $p=0,007$), достоверно чаще выполнялось сочетанное оперативное вмешательство (КШ и клапанная коррекция) ($11,3$ vs $6,7\%$, $p<0,05$).

Заключение. Частота регистрации сопутствующей патологии определяется возрастом пациента, а также региональными особенностями заболеваемости населения, госпитализируемого в тот или иной кардиохирургический центр.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 6–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-6-13>

Ключевые слова: коморбидная патология, коронарное шунтирование, кардиохирургический центр.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, директор института, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Семенов В.Ю. — д.м.н., профессор, академик РАЕН, главный врач Института коронарной и сосудистой хирургии, Самородская И.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения, Евсеева М.В.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, Рожков Н.А. — аспирант, Сумин А.Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Барбараш Л.С. — д.м.н., академик РАН, г.н.с.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

m_evseeva_2016@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, КЭАЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.09.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 17.10.2016

COMORBIDITY IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS UNDERGOING BYPASS GRAFTING: AN EXPERIENCE OF TWO SURGERY CENTERS

Barbarash O. L.^{1,4}, Semjonov V. Yu.², Samorodskaya I. V.³, Evseeva M. V.¹, Rozhkov N. A.², Sumin A. N.¹, Barbarash L. S.¹

Aim. To evaluate the prevalence of comorbidities in patients undergoing coronary bypass grafting (CBG) in two surgery clinics of Russia.

Material and methods. Into retrospective study, done based upon the charts data of A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery (A. N. Bakulev SCCVS) and Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 1702 patients included (1358 males, 344 females) from Bakulev SCCVS and 1159 (895 males, 264 females) patients from RICICD, who had underwent CBG, including multiple surgeries, during 2014-2015. Comparative analysis was performed of the prevalence of comorbidity and combination pathology.

Results. The main background pathology in general group of patients was arterial hypertension (AH) — 2322 (81,2%) cases. In more than a half of cases, in anamnesis there was myocardial infarction (MI) — 1719 (60,1%), of those in 250 (8,7%) patients — with left ventricle aneurysm. Lower extremities atherosclerosis was found in 13,8% cases. Stroke anamnesis had 5,6% patients. Prior carotid endarterectomy (CEE) was found in 30 (1,0%) cases, percutaneous intervention —

190 (6,6%) patients. The most common comorbidity in general group was type 2 diabetes — 505 (17,6%) cases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was found in 352 (12,3%) patients, erosions and ulceration of gastro-intestinal tract (GIT) — in 10,6% cases.

Patients of RICICD were older ($62,5 \pm 7,8$ vs $60,8 \pm 8,5$ y.o., $p=0,003$), had AH more commonly ($83,1$ vs $79,8\%$, $p=0,02$), as stroke anamnesis ($7,2$ vs $4,5\%$, $p=0,002$), prior MI ($66,8$ vs $55,5\%$, $p<0,05$), prior PCI ($12,9$ vs $2,4\%$, $p<0,05$), COPD ($13,8$ vs $11,3\%$, $p=0,044$), GIT ulceration ($15,2$ vs $7,5\%$, $p<0,05$) in comparison to Bakulev SCCVS.

Bakulev SCCVS patients had 1,5 times more prevalently the atherosclerotic lesion of lower extremities ($15,9$ vs $10,6\%$, $p<0,05$), prior CEE was done 3,7 times more prevalently than in RICICD ($1,5$ vs $0,4\%$, $p=0,007$), more commonly the combination intervention was done: CBG with valvular correction ($11,3$ vs $6,7\%$, $p<0,05$).

Conclusion. The prevalence of comorbidity is determined by the age of patient, as regional specifics of morbidity in population hospitalizing to one or another surgical center.

Key words: comorbidity, coronary bypass grafting, cardiosurgery center.

Коморбидная патология в настоящее время привлекает внимание большого количества исследователей в связи с ее широким распространением, влиянием на клинические проявления основного заболевания, сложностью диагностических подходов и неоптимистичностью прогноза [1]. Особого внимания заслуживают пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коморбидной патологией. Наиболее часто с коронарной болезнью сердца сочетается артериальная гипертензия (АГ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД), ожирение, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2]. Существует мнение о том, что клиническая манифестация одного заболевания диктует необходимость активного выявления другого. Примером тому служат современные подходы к активной диагностике нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС, закрепленные в рекомендациях Европейского кардиологического общества от 2013г [3].

Информация о наличии у пациента с ИБС сочетанной и коморбидной патологии важна и с позиции эффективного управления риском неблагоприятных исходов (смерть, жизнеугрожающие и инвалидизирующие осложнения), определения целевых значений артериального давления, подбора адекватных схем медикаментозной терапии, выбора эффективных и безопасных способов реваскуляризации миокарда, профилактики возможных послеоперационных осложнений [4, 5].

Коронарное шунтирование (КШ) является одним из главных методов реваскуляризации миокарда. Кандидатами для КШ являются пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, в том числе с поражением ствола левой коронарной артерии, наличием проксимального стеноза передней нисходящей артерии >50%, двух- или трехсосудистым поражением с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ), обширными зонами ишемии миокарда, а также стенозом коронарных артерий при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающих на медикаментозную терапию [6, 7]. Наличие СД у пациента с ИБС является также аргументом для выбора КШ как способа реваскуляризации миокарда. Коморбидная патология во многом определяет риск развития послеоперационных осложнений и летальности при выполнении КШ [8].

В многочисленных зарубежных клинических исследованиях обсуждают частоту выявления коморбидной патологии у пациентов кардиохирургических

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health, Moscow; ³National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ⁴Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

клиник, ее динамику, влияние на исходы хирургических вмешательств [5, 9–15]. В отечественной литературе этому вопросу уделяется меньше внимания [4, 16–18]. В связи с этим целью настоящего исследования явился анализ частоты выявления коморбидной патологии у пациентов, подвергающихся КШ в двух хирургических клиниках России. В последующих публикациях будут представлены результаты влияния коморбидной патологии на исходы оперативного вмешательства.

Материал и методы

В ретроспективное исследование, выполненное на основании баз данных на пациентов ФГБУ “Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева” (НЦССХ им. А. Н. Бакулева) и ФГБНУ “Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” (НИИ КПССЗ), включено 1702 больных (1358 мужчин и 344 женщин) из НЦССХ им. А. Н. Бакулева и 1159 пациентов (895 мужчин и 264 женщины) из НИИ КПССЗ, которым выполнено КШ, в том числе в сочетании с другими операциями за период 2014–2015гг. Протокол исследования соответствовал требованиям этических комитетов учреждений, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000г и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.03. № 266. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на оперативное вмешательство и обработку персональных данных.

Все необходимые данные выбраны из текстовой части автоматизированной истории болезни, закодированы и введены в таблицы Excel. Затем данные обработаны с помощью программы SPSS (версия 20.0). При анализе материала рассчитывались средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Сравнение показателей в группах выполнено с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) или непараметрического критерия Манна-Уитни (при ненормальном распределении данных) для количественных данных и χ^2 — для качественных показателей. Различия в частоте коморбидной патологии при выполнении операции в определенной клинике с учетом таких факторов, как возраст и пол, оценивалось с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки роли каждого фактора

Таблица 1

**Клинико-анамнестические характеристики и коморбидная патология
у пациентов двух кардиохирургических центров, n=2861**

Показатели	1 группа НЦССХ n=1702	2 группа Кемерово n=1159	P
Женщины, n (%)	344 (20,2)	264 (22,8)	0,099
Мужчины, n (%)	1358 (79,8)	895 (77,2)	
Средний возраст, лет	60,8±8,5	62,5±7,8	0,003
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	298 (17,5)	207 (17,9)	0,8
Инсульт в анамнезе, n (%)	76 (4,5)	83 (7,2)	0,002
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	945 (55,5)	774 (66,8)	0,0000
Артериальная гипертензия, n (%)	1359 (79,8)	963 (83,1)	0,029
ХОБЛ, n (%)	192 (11,3)	160 (13,8)	0,044
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, n (%)	128 (7,5)	176 (15,2)	0,000
Каротидная энтертерэктомия (предшествующая), n (%)	25 (1,5)	5 (0,4)	0,007
Стентирование коронарных артерий (предшествующее), n (%)	40 (2,4)	150 (12,9)	0,000
КШ с ИК, n (%)	1307 (76,8)	1065 (91,9)	0,000
КШ по методике "off pump", n (%)	395 (23,2)	94 (8,1)	0,000
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	271 (15,9)	123 (10,6)	0,000
КШ + клапанная коррекция, n (%)	192 (11,3)	78 (6,7)	0,000
Аневризма левого желудочка, n (%)	140 (8,2)	110 (9,5)	0,23

Таблица 2

**Многофакторный анализ (ОШ и 95% ДИ)
частоты встречаемости коморбидных состояний
у пациентов кардиохирургического профиля
с учетом возраста и Центра**

Показатели	Возраст	НЦССХ/Кемерово
Сахарный диабет 2-го типа	1,017 (1,005-1,029) p=0,005	0,9 (0,8-1,198) p=0,89
Инсульт в анамнезе	1,024 (1,002-1,045) p=0,021	0,631 (0,43-0,84) p=0,003
Постинфарктный кардиосклероз	0,97 (0,96-0,98) p<0,0001	0,58 (0,51-0,72) p<0,0001
Артериальная гипертензия	1,014 (1,002-1,025) p=0,02	0,812 (0,66-0,99) p=0,04
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,006 (0,999-1,019) p=0,537	0,72 (0,57-0,91) p=0,007
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	0,99 (0,985-1,015) p=0,23	0,41 (0,32-0,53) p<0,0001
Каротидная энтертерэктомия (предшествующая)	1,068 (1,019-1,118) p=0,006	4,22 (1,59-11,1) p=0,024
Стентирование коронарных артерий (предшествующее)	0,989 (0,96-0,99) p=0,041	0,153 (0,10-0,21) p<0,0001
Атеросклероз артерий нижних конечностей	1,032 (1,019-1,046) p<0,0001	1,85 (1,47-2,34) p<0,0001
Аневризма левого желудочка	0,95 (0,94-0,97) p<0,0001	0,88 (0,67-1,16) p=0,038
Коронарное шунтирование + клапанная коррекция	1,04 (1,023-1,057) p<0,0001	2,35 (1,7-3,1) p<0,0001

в предсказании исследуемого события рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. За статистическую значимость различий принималось значение $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст больных, госпитализированных для проведения КШ в НИИ КПССЗ, составил $62,5\pm 7,8$ (от 33 до 82 лет), в НЦССХ им. А. Н. Бакулева — $60,8\pm 8,5$ (от 25 до 83) лет.

Из 2861 больных, подвергшихся КШ, женщин было 608 (21,3%), мужчин — 2253 (78,7%). Средний возраст в общей выборке составил $61,5\pm 8,3$ лет.

В условиях искусственного кровообращения оперировано 2372 (82,9%) больных, по методике "off pump" — 489 (17,1%). Число операций КШ в сочетании с клапанной коррекцией составило 270 (9,4%).

Ведущей фоновой патологией в общей группе больных оказалась АГ: 2322 (81,2%). Более чем в половине случаев в анамнезе регистрировался перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) — 1719 (60,1%), из них у 250 (8,7%) больных с формированием аневризмы левого желудочка. Атеросклероз артерий нижних конечностей выявлен в 13,8% случаев. Перенесенный ранее инсульт встречался в 5,6% случаев. Предшествующая каротидная энтертерэктомия (КЭАЭ) выполнялась 30 (1,0%) пациентам. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе проводилось 190 (6,6%) больным.

Наиболее частой коморбидной патологией в общей группе пациентов является СД 2 типа (505 (17,6%) пациентов), на втором месте по частоте — ХОБЛ (352 (12,3%) пациента). Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ встречались в 304 (10,6%) случаях.

Выполнено сравнение основных клинико-анамнестических факторов и коморбидного фона пациентов двух кардиохирургических центров (табл. 1).

Пациенты НИИ КПССЗ оказались старше (средний возраст $62,5 \pm 7,8$ лет) по сравнению с больными НЦССХ им. А. Н. Бакулева ($60,8 \pm 8,5$ лет, $p=0,003$). Сравнимые группы были сопоставимы по полу ($p=0,099$).

В анамнезе у пациентов НИИ КПССЗ достоверно чаще встречался перенесенный ИМ ($66,8\%$ vs $55,5\%$, $p<0,05$) по сравнению с больными НЦССХ им. А. Н. Бакулева. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей регистрировалось в 1,5 раза чаще среди больных НЦССХ им. А. Н. Бакулева ($15,9\%$ vs $10,6\%$, $p<0,05$).

Пациентам НЦССХ им. А. Н. Бакулева КЭАЭ в анамнезе выполнялась в 3,7 раза чаще, по сравнению с больными НИИ КПССЗ ($p=0,007$). Предшествующие эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях достоверно чаще выполнялось пациентам НИИ КПССЗ ($12,9\%$ vs $2,4\%$, $p<0,05$). В НЦССХ им. А. Н. Бакулева достоверно чаще выполнялось сочетанное оперативное вмешательство (КШ и клапанная коррекция) ($11,3\%$ vs $6,7\%$, $p<0,05$).

По наличию СД достоверных различий в сравниваемых группах не выявлено ($p>0,05$). Среди пациентов НИИ КПССЗ достоверно чаще сопутствующими заболеваниями были ХОБЛ ($13,8\%$ vs $11,3\%$, $p=0,044$), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ ($15,2\%$ vs $7,5\%$, $p<0,05$), АГ ($83,1\%$ vs $79,8\%$, $p=0,02$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе ($7,2\%$ vs $4,5\%$, $p=0,002$) по сравнению с больными НЦССХ им. А. Н. Бакулева. По наличию аневризмы ЛЖ пациенты достоверно не отличались в сравниваемых группах ($p>0,05$).

Учитывая, что между группами пациентов НЦССХ им. А. Н. Бакулева и НИИ КПССЗ имелись значимые различия по возрасту, проведен дополнительно многофакторный анализ с учетом этого показателя (табл. 2). Так, различия в частоте выявления СД оказались связаны только с возрастным фактором. Вполне закономерно, что по мере увеличения возраста пациентов растет частота выявления СД, что одинаково справедливо для двух кардиохирургических клиник. Наоборот, возрастной фактор не явился важным для различий в частоте регистрации таких коморбидных состояний как ХОБЛ и язвенное поражение желудка и 12-перстной кишки: ОШ выявления ХОБЛ в клинике НЦССХ (г. Москва) по отношению к г. Кемерово составил $0,72$ ($p=0,007$), а для язвенного поражения ЖКТ — $0,41$ ($p<0,0001$). Выявление других коморбидных состояний было опосредовано как возрастом, так и клиникой. Так, частота выявления инсульта в анамнезе, АГ увеличивалась с возрастом. Однако эти состояния выявлялись реже у пациентов, оперированных в НЦССХ. Частота выявления аневризмы ЛЖ и предшествующего операции постинфарктного кардиосклероза также была меньше у пациентов,

оперируемых в НЦССХ. При этом с увеличением возраста пациента их частота снижалась.

Следует учитывать, что изучаемые центры оказывают помощь пациентам из различных регионов РФ: в НЦССХ получают помощь жители всех субъектов РФ с большой долей (до 40%) жителей Москвы и Московской области, а в НИИ КПССЗ лечатся в большей степени жители Кемеровской области, при этом существуют региональные особенности показателей заболеваемости. Так, в 2014г впервые были установлены диагнозы в расчете на 100000 населения [19]:

- болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением: в Москве — 334,5 в Московской области — 490,3, в Кемеровской области — 1408,3 случая;
- эссенциальная гипертензия: в Москве — 85,3, в Московской области — 105,3, в Кемеровской области — 444,2;
- преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы: в Москве — 38,2, в Московской области — 24,7, в Кемеровской области — 59,0;
- инфаркт мозга: в Москве — 58,3, в Московской области — 122,9, в Кемеровской области — 214,3;
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки: в Москве — 37,1, в Московской области — 57,1, в Кемеровской области — 125,7;
- астма, астматический статус: в Москве — 51,3, в Московской области — 71,3, в Кемеровской области — 122,7.

Очевидно, такой исходный уровень “фоновой” заболеваемости населения не мог не сказаться на уровне коморбидной патологии, выявляемой у пациентов обоих центров.

Важно отметить, что для пациентов московской клиники были более характерны наличие в анамнезе перенесенных ранее вмешательств на каротидных артериях, а также выявление атеросклероза артерий нижних конечностей. Эти проявления мультифокального атеросклероза были ассоциированы и с возрастным фактором. Для клиники г. Кемерово было характерно проведение до КШ стентирующих вмешательств на коронарных артериях. Проведение КШ в клинике НЦССХ в 2 раза чаще, чем в условиях Кемеровского центра, сочеталось с вмешательствами на клапанных структурах.

Таким образом, по данным двух российских клиник представлена частота выявления коморбидной патологии пациентов, направляемых на КШ. Частота регистрации сопутствующей патологии определяется возрастом пациента, а также имеет различия в зависимости от клиники, где проводится кардиохирургическое вмешательство. Так, для пациентов, оперированных в НЦССХ, характерны различные проявления мультифокального атеросклероза (МФА), сопутству-

ющая клапанная патология, требующая хирургической коррекции. Пациенты, оперируемые в кардиохирургическом центре г. Кемерово, старше, чаще в анамнезе имеют перенесенные острые церебральные и коронарные события, а также стентированные коронарные процедуры и такую коморбидную патологию, как ХОБЛ, язвенное поражение ЖКТ.

Обсуждение

В настоящее время КШ сохраняет свои позиции при ИБС, несмотря на внедрение новых подходов к медикаментозной терапии, широкое использование ЧКВ. Однако в последние годы меняется “портрет пациента”, направляемого на КШ. В связи с расширением показаний к прямой реваскуляризации миокарда, совершенствованием хирургической техники и анестезиологического обеспечения в клинику все чаще поступают пациенты старшей возрастной группы, у которых выявляются тяжелые сопутствующие заболевания. Безусловно, этот факт требует тщательной оценки риска, индивидуально-ориентированной программы подготовки к операции и послеоперационной реабилитации, поскольку влияет на результаты хирургического вмешательства [12, 13, 20].

Подтверждением важности оценки коморбидной патологии для эффективной риск-стратификации являются известные в кардиохирургии шкалы. Так, главный акцент в шкалах EuroSCORE и EuroSCORE II, широко используемых в российских клиниках, сделан на наличии у пациента коморбидной патологии — СД, ХОБЛ, почечной дисфункции [21, 22]. Действительно, большинство наблюдений доказывает, что пациенты с СД, подвергнутые любому виду реваскуляризации, имеют худший ближайший и отдаленный прогноз послеоперационного периода, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [9-11, 23, 24]. У пациентов с СД в раннем послеоперационном периоде чаще возникают гнойно-септические осложнения, фибрилляция предсердий, ишемические события, различные проявления сердечной недостаточности, когнитивные нарушения. Эту категорию больных отличает более высокий риск развития ишемических событий в отдаленном послеоперационном периоде. К подобным заключениям пришли многие исследователи, изучавшие влияние сопутствующей бронхолегочной патологии и хронической болезни почек на риск развития послеоперационных осложнений [16, 25-27].

Проведенные исследования показали, что ХОБЛ оказывает значимое влияние на периоперационный риск. У этой категории пациентов чаще возникают послеоперационные легочные осложнения (ателектазы, пневмонии и др.), а также нарушения ритма сердца [28]. Сопутствующая патология почек повышает вероятность развития острого почечного повре-

ждения, интра- и послеоперационных кровотечений, ишемических событий [29].

Между тем, частота выявления коморбидной патологии, по данным различных авторов, крайне вариабельна. Наиболее ярко эти различия проявляются при анализе сопутствующего СД. В когорте пациентов, подвергающихся КШ, доля пациентов с СД варьирует от 22% до 48% [14, 30-33]. По результатам ранее проведенного исследования, в российской когорте таких пациентов — 22-23% [17, 31]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что сопутствующий СД выявляется только у 17,6%.

Велики различия и в частоте выявления сопутствующей патологии бронхолегочной системы у пациентов с КШ. Данные Clough RA, et al. (2006), основанные на ретроспективном анализе 33137 случаев КШ, показали, что 10,6% составили пациенты с ХОБЛ [34]. Аналогичные данные по распространенности ХОБЛ были опубликованы Konecny T, et al. (2010). Так, из 14346 случаев реваскуляризации миокарда ХОБЛ выявлялась у 2001 (13,9%) пациентов [26], по данным Samim D, et al. (2015) — 14% [35]. По результатам отечественных исследований, процент выявления ХОБЛ крайне низок: 6,7% — 7,6% [18, 27]. Наши данные близки к зарубежным — 12,3% пациентов имели ХОБЛ.

Даже по такой “очевидной” фоновой патологии, как АГ, выявлены различия в частоте регистрации по данным проведенного нами анализа и зарубежных регистров. АГ по результатам анамнеза и обследования была выявлена у большинства пациентов двух центров — 2322 (81,2%) больных. В других отечественных и ряде зарубежных исследований частота АГ у пациентов с КШ также превышает 80% (Россия 80-83%, Турция 84%, в Швейцарии 67%), тогда как в исследовании, проведенном в Бразилии, этот показатель ниже — 73,1% [36, 37]. По данным национальной базы данных США среди 125619 больных с изолированным КШ АГ определялась в 64,0 (пациенты, застрахованные в системе Medicare) — 68,2% (пациенты, застрахованные в системе Medicaid) случаев [38]. Следует отметить, что частота выявления АГ была связана с возрастом пациентов и была выше у больных г. Кемерово. Результаты недавно проведенного исследования ЭССЕ показывают, что жители г. Кемерово имеют одно из самых высоких значений частоты выявления АГ и самые высокие значения диастолического артериального давления среди 13 регионов России [39].

Вариабельны и показатели частоты выявления различных проявлений МФА у пациентов с КШ. Заболевания периферических артерий, по данным исследования, проведенного в Дании, составляют 9,6% [40]. В нашем исследовании — 13,8% случаев. По результатам исследований отечественных авто-

ров, церебральный атеросклероз встречается у 31–46% больных ИБС [41]. Многообразие этих показателей связано с использованием различных критериев и методов оценки мультифокальности поражения. В проведенном нами анализе показано, что у пациентов, оперированных в НЦССХ, частота выявления МФА значимо выше, чем у пациентов г. Кемерово. Возможно, одной из причин таких различий являются особенности формирования потоков пациентов. Известно, что в центральных клиниках концентрируется наиболее тяжелый контингент пациентов. Подтверждение этому — различия в частоте проведения сочетанных операций КШ с коррекцией клапанной патологии, которые в 2 раза чаще применялись у пациентов НЦССХ.

Вместе с тем, для клиники г. Кемерово было характерно более частое поступление пациентов с предшествующим стентированием коронарных артерий. Данный факт может быть объяснен большим числом пациентов с активным использованием инвазивных реваскуляризаций при острых коронарных синдромах на территории Кемеровской области. При этом процент предшествующих стентирований, по данным Кемеровского центра, сопоставим с результатами некоторых других регистров. Так, в польском исследовании предшествующее ЧКВ регистрировалось у 12,4% пациентов, поступающих в последующем на прямую реваскуляризацию миокарда [15]. Близкие данные приводятся и в мета-анализе 14 исследований с включением 99578 пациентов — 14,8% больных перенесли ЧКВ до операции КШ [42].

Таким образом, данные регистров КШ двух российских кардиохирургических центров в целом демонстрируют более низкие показатели коморбидной патологии по сравнению с данными других международных регистров. Кроме того, имеют место различия в частоте их выявления в двух анализируемых клиниках. Такие различия в соотношении пациентов с сопутствующей патологией могут быть обусловлены как разными подходами к ее выявлению, региональными различиями в ее распространенности, так и особенностями формирования потоков пациентов в конкретные кардиохирургические центры, а также уровнями заболеваемости населения в различных регионах страны.

Иллюстрацией гиподиагностики и важности активного выявления коморбидной патологии на этапе подготовки к хирургическому вмешательству являются данные ряда исследований. Так, в шведской когорте пациентов, подвергшихся КШ, диабет, по данным анамнеза, имел место у 29,5% пациентов. Проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в предоперационном периоде у остальных пациентов позволило дополнительно выявить диабет еще у 11,4%. Таким образом, доля пациентов с СД увеличилась до 41%. Еще у 24%

обследованных по результату ПГТТ обнаружили предиабет. В итоге, 65% обследованных имели какое-либо нарушение углеводного обмена при его активном выявлении [43]. Эти факты подтверждаются и в других зарубежных и российских исследованиях [44, 45]. Необходимо подчеркнуть, что не только СД, но и нарушение толерантности к глюкозе является предиктором ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, а, следовательно, такие пациенты являются предметом пристального внимания [45]. К сожалению, в российской кардиологии до сих пор не внедрён принцип активного выявления (исключения) сопутствующего СД у пациентов с ИБС, изложенный в европейских и отечественных рекомендациях [3]. Итогом этого является низкий процент сопутствующего СД у пациентов, направляемых в кардиохирургические клиники и, следовательно, недооценка у этой категории пациентов периоперационного риска.

Другим примером гиподиагностики сопутствующей патологии у пациентов кардиохирургического профиля являются данные о частоте выявления ХОБЛ. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что у 12,3% пациентов выявляется сопутствующая ХОБЛ. Однако, проведенные ранее исследования показали, что выполнение всем направляемым на КШ спирографии приводит к увеличению доли пациентов с наличием патологии бронхолегочной системы в 3 раза [46]. С такой позицией согласны и другие исследователи [47]. Главная причина гиподиагностики заболевания бронхолегочной системы — непроведение в период подготовки к КШ спирографического исследования. К сожалению, многие пациенты, а иногда и врачи “списывают” имеющиеся у пациента “привычный” кашель и одышку на эффекты курения и наличие проявлений хронической сердечной недостаточности.

Частота выявления сопутствующей ХОБЛ выше у пациентов, оперируемых в г. Кемерово. Данный факт закономерен, поскольку пациенты Кузбасса живут в экологически неблагоприятных условиях, а также отличаются большей приверженностью к курению [48]. Известны различия распространенности отдельных нозологий в разных регионах РФ. Самые высокие показатели заболеваемости ХОБЛ отмечаются в Алтайском крае (3093,6 на 100 тыс населения), а в Центральном Федеральном округе эти показатели значительно ниже (503,6 на 100 тыс населения) [49]. Кузбасс также относится к регионам с высокой заболеваемостью ХОБЛ. Такие региональные особенности, несомненно, оказывают влияние на частоту коморбидной патологии у пациентов, поступающих на плановую реваскуляризацию миокарда.

Кроме того, не исключены и этнические причины, формирующие различия сопутствующей пато-

логии. Последний факт подтверждает и мультиэтническое крупное регистровое исследование Кредо-Киото, которое включало 15580 пациентов, подвергшихся КШ или ЧКВ. Так, самый низкий процент больных диабетом в данном регистре отмечен в европеоидной (26,9%) и японской (39%) группах, а самый высокий процент — в африкано-американской (44%) и испанской (49,5%) этнических группах [50].

Подводя итог настоящего этапа исследования, следует подчеркнуть положение о том, что наличие нескольких заболеваний во многом определяет неблагоприятный прогноз КШ. Поэтому активное

выявление коморбидных заболеваний у пациентов, готовящихся на операцию прямой реваскуляризации миокарда, является одной из важнейших задач предоперационной подготовки. Гиподиагностика сопутствующей патологии приводит к недооценке степени тяжести пациентов и, соответственно, недооценки периоперационного риска. Результаты настоящего исследования, сопоставление представленных данных с результатами других исследований позволяют сделать вывод о низкой частоте официальной регистрации сопутствующей патологии у российских пациентов кардиохирургического профиля.

Литература

- Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancó-Saavedra J, et al. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014; 67 (3): 254-66.
- Puzryev VP. Genetic perspective on the phenomenon of comorbidity in humans. *Meditinskaya genetika* 2008; 9: 3-9. Russian (Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека. Медицинская генетика 2008, 9: 3-9).
- Recommendations on stable coronary artery disease treatment. ESC 2013. *Russ J Cardiol* 2014; 7(111): 7-79. Russian (Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014, 7(111): 7-79).
- Bokeriya LA, Golukhova EZ, Sigaev IY, et al. Modern approaches to IHD surgical treatment in patients with diabetes mellitus. *Vestnik RAMN* 2012; 1: 20-6. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Сигаев И.Ю. и др. Современные подходы к хирургическому лечению ИБС у больных с сахарным диабетом. Вестник РАМН 2012; 1: 20-6).
- Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, et al. CREDO-KyotoPCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Renal function and effect of statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary revascularization (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2012; 110 (11): 1568-77.
- ESC/EACTS Recommendations for myocardial revascularization 2014. *Russ J Cardiol* 2015; 2 (118): 5-81. Russian (Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал 2015, 2 (118): 5-81).
- Alekyan BG, Barbarash LS, Dyuzhikov AA, et al. Indications for myocardial revascularization (Russian conciliation document) ed. Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2011. p. 162. Russian (Алексян Б.Г., Барбараш Л.С., Дюжиков А.А. и др. Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ). М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. р. 162).
- Gallagher S, Kapur A, Lovell MJ, et al. Impact of diabetes mellitus and renal insufficiency on 5-year mortality following coronary artery bypass graft surgery: a cohort study of 4869 UK patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45 (6): 1075-81.
- Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J* 2015; 36(38): 2608-20.
- Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014; 100 (2): 153-9.
- Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: patient-level pooled analysis of 6081 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9(2): e003255.
- Lehnert T, König HH. Effects of multimorbidity on health care utilization and costs. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(5): 685-92.
- Glynn LG, Valderas JM, Healy P, et al. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract* 2011; 28(5): 516-23.
- Shimizu T, Miura S, Takeuchi K, et al. Effects of gender and aging in patients who undergo coronary artery bypass grafting: from the FU-Registry. *Cardiol J* 2012; 19(6): 618-24.
- Szycha W, Majstrak F, Opolski G, et al. Change in the clinical profile of patients referred for coronary artery bypass grafting from 2004 to 2008. Trends in a single-centre study. *Kardiol Pol* 2015; 73, 7: 493-501.
- Shafanskaya KS, Zykov MV, Bykova IS, et al. Connection of renal dysfunction with hospital complications in patients with coronary artery disease undergone coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology* 2013; 2: 5-14. Russian (Шафранская К.С., Зыков М.В., Быкова И.С. и др. Связь почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Креативная кардиология 2013, 2: 5-14).
- Dedov II, Terekhin SA. Myocardial revascularization in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus* 2010; 4: 18-23. Russian (Дедов И.И., Терехин С.А. Реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет 2010; 4: 18-23).
- Efros LA, Samorodskaya IV. Features of the structure and the impact of comorbidities on the long-term prognosis after coronary bypass grafting. *Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2013; 14(1): 33-41. Russian (Эфрос Л.А., Самородская И.В. Особенности структуры и влияние сопутствующих заболеваний на долгосрочный прогноз после коронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2013, 14(1): 33-41).
- Morbidity of all citizens in Russia in 2014. Statistics. Part 1. MZRF. CNIOIZ. M.: 2015; p.96. Russian. (Заболеваемость всего населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть I. МЗРФ, ЦНИОИЗ. М.: 2015; 96).
- Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 2009; 7(4): 357-63.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, et al. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24 (9): 882-3.
- EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). <http://euroscore.org/calc.html> Russian (Шкала оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования EuroSCORE II. Калькулятор шкалы EuroSCORE II. <http://euroscore.org/calc.html> (20 May 2015)).
- Luthra S, Leiva-Juárez MM, Taggart DP. Systematic review of therapies for stable coronary artery disease in diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100(6): 2383-97.
- Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Risk factors major cardiovascular events in the long-term period of coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease with the presence of type 2 diabetes mellitus. *Russ J Cardiol* 2015; 6: 30-7. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. Российский кардиологический журнал 2015, 6: 30-7).
- Bazdyrev ED, Bairakova YuV, Grigoriev AM, et al. Dynamics of respiratory function indicators in patients with concomitant broncho-pulmonary pathology who underwent coronary artery bypass grafting. *International Journal of Applied and Basic Research* 2011; 3: 105-106. Russian (Баздырев Е.Д., Байракова Ю.В., Григорьев А.М. и др. Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией, подвергшихся коронарному шунтированию. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2011, 3: 105-6).
- Konecny T, Somers K, Urban M, et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010; 138(3): 621-27.
- Bokeriya LA, Golukhova EZ, Merzlyakov VYu, et al. Risk factors and the system of predicting the development of postoperative pulmonary complications in patients who underwent cardiac surgery. *Creative Cardiology* 2011; 2: 24-36. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Мерзляков В.Ю. и др. Факторы риска и система прогнозирования развития послеоперационных легочных осложнений у кардиохирургических пациентов. Креативная кардиология 2011, 2: 24-36).
- Adabag AS, Wassif HS, Rice K, et al. Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery. *Am Heart J* 2010; 159 (4): 691-7.
- Charytan DM, Yang SS, McGurk S et al. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (11): 3654-63.
- Holzmann MJ, Rathmann B, Eliasson B, et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (16): 1644-52.
- Akhurin RS, Vlasova EE, Merzhin KV, et al. Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary artery disease. *Vestnik Rossiiskoy akademii meditsinskikh nauk* 2012; 67(1): 14-9. Russian (Акхурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. Вестник Российской академии медицинских наук 2012, 67(1): 14-9).

32. Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RL, et al. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(6): 2073-9.
33. D'Agostino RS, Jacobs JP, V Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 24-32.
34. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Undergoing coronary artery bypass surgery long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2006; 114: 430-4.
35. Samim D, Tozzi P, Ferrari E. Surgical outcome after isolated on-pump and off-pump anterior descending coronary revascularisation. *Swiss Med Wkly* 2015; (28): 145:w14239.
36. Garofallo SB, Machado DP, Rodrigues CG, et al. Applicability of two international risk scores in cardiac surgery in a reference center in Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(6): 539-48.
37. Balkanaya OO, Goksedefb D, Omeroglu SN, et al. The dose-related effects of Dexmedetomidine on renal functions and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin values after coronary artery bypass grafting: a randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2015; 20 (2): 209-14.
38. LaPar DJ, Stukenborg GJ, Guyer RA, et al. Primary payer status is associated with mortality and resource utilization for coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2012; 11(126): 132-9.
39. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. on behalf of the participants of ESSE-RF study. Prevalence of behavioral risk factors of cardiovascular diseases in the Russian population according to ESSE-RF study. *Profilakticheskaya meditsina* 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. Профилактическая медицина 2014, 5: 42-52).
40. Thorsteinssona K, Andreasena JJ, Mortensena RN, et al. Longevity and admission to nursing home according to age after isolated coronary artery bypass surgery: a nationwide cohort study. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2016; 22 (6): 792-8.
41. Chernyavskiy AM, Edemskiy AG, Chernyavskiy MA, et al. Hybrid technologies in surgical treatment of combined atherosclerotic lesion of coronary and carotid arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya* 2013; 1: 45-53. Russian (Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А. и др. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия 2013, 1: 45-53).
42. Altarabsheh SE, Deo SV, Hang D, et al. Coronary Artery Bypass Grafting After Percutaneous Intervention Has Higher Early Mortality: A Meta Analysis. *Ann Thorac Surg* 2015; 99(6): 2046-52.
43. Petursson P, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (7): 577-82.
44. Balakrishnan R, Berger JS, Tully L, et al. Prevalence of unrecognized diabetes, prediabetes and metabolic syndrome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31(6): 603-9.
45. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Bezdenzhnykh AV, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus and polyvascular disease on early outcomes of coronary artery bypass grafting. *Cardiol and Cardiovascular Surg* 2011; 2:13-19. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа и мультифокального атеросклероза на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2011, 2: 13-19).
46. Bazdyrev ED, Bairakova YuV, Kazachek YaV. Pathology of the respiratory system in patients with coronary artery disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 5: 46-50. Russian (Баздырев Е.Д., Байракова Ю.В., Казачек Я.В. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал 2012; 5: 46-50).
47. Adabag AS, Wassif HS, Rice K, et al. Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery. *Am Heart J* 2010; 159 (4): 691-7.
48. Khanin AL, Chernushenko TI, Morozova GV, et al. The prevalence of respiratory symptoms and the possibilities of chronic obstructive pulmonary disease detection in a mining town of Kuzbass. *Pulmonology* 2012; (3): 59-62. Russian (Ханин А.Л., Чернушенко Т.И., Морозова Г.В. и др. Распространенность респираторных симптомов и возможности выявления хронической обструктивной болезни легких в шахтерском городе Кузбасса. Пульмонология 2012, (3): 59-62).
49. Starodubov VI, Leonov SA, Vaisman DSh. Analysis of the main tendencies in the changes of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis morbidity rate in the Russian Federation in 2005-2012. *Medicine* 2013; 4: 1-31. Russian (Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005-2012 годах. Медицина 2013; 4: 1-31).
50. Inohara T, Kohsaka S, Goto M, et al. Hypothesis of long-term outcome after coronary revascularization in Japanese Patients Compared to Multiethnic Groups in the US. *PLoS One* 2015; 10 (5): e 0128252.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА К ВРАЧЕБНЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ (ПО ДАННЫМ АМБУЛАТОРНОГО РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ)

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Марцевич С. Ю.

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Загребельный А. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н.

Цель. На основании данных амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, дополненных результатами анкетирования больных, выполнить анализ приверженности к лечению и факторов, на нее влияющих, у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Материал и методы. 688 пациентам амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, пришедшим на первичный визит в научное подразделение исследовательского центра в период с 1 января 2014 г. по 31 августа 2015 г., было предложено заполнить оригинальную анкету по приверженности к врачебным рекомендациям (ВР) с интегрированным тестом Мориски-Грина (МГ). Анкету заполнили 479 больных (70,1%). У 250 из ответивших была диагностирована ХИБС: у 65 женщин (26%) и 175 мужчин (74%). Средний возраст пациентов с ХИБС составил $63,6 \pm 12,5$ лет. 72,1% этих больных имели высшее образование, 16 (6,4%) — ученую степень. Диагноз ХИБС был верифицирован перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ), результатами коронароангиографии (КАГ) или пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) у 231 (92,4%) пациента. **Результаты.** Согласно данным карт амбулаторного регистра из 250 пациентов с ХИБС 12 человек медикаментозную терапию не получали, 15 — принимали лекарственные препараты нерегулярно, а остальные 223 — регулярно, по назначению врача. Данная информация подтверждается результатами анкетирования по оригинальным опросникам: 193 пациента на вопрос анкеты ответили, что строго соблюдают все данные им ВР по приему лекарственных препаратов, 49 человек (из 238 ответивших) — с различной частотой нарушали ВР. По результатам 4-вопросного теста МГ только 47 пациентов из 230 ответивших были абсолютно привержены назначаемому лечению, еще 71 больной, давший хотя бы один положительный ответ, был относительно привержен. При многофакторном логистическом регрессионном анализе выявлено, что наличие стабильной стенокардии напряжения и ученой степени увеличивает общую приверженность (по тесту МГ) к лечению почти в 3 ($p=0,006$; ОШ 2,9; ДИ 95% [1,4;6,0]) и более, чем в 6 раз соответственно ($p=0,003$; ОШ=6,3; ДИ 95% [1,9;21,0]). Также было показано, что приверженность к приему лекарственных препаратов (по оригинальному опроснику) зависит от регулярности наблюдения больных, и при частоте посещений более 1 раза в год повышается пятикратно ($p=0,019$, ОШ=5,1 ДИ 95% [1,3;19,9]).

Заключение. Наличие клинических симптомов ХИБС (стабильной стенокардии напряжения), ученой степени, а также регулярное наблюдение у лечащего

врача чаще 1 раза в год являются факторами, повышающими общую приверженность пациентов к ВР и приверженность к лекарственному лечению.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 14–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-14-19>

Ключевые слова: приверженность, врачебные рекомендации, амбулаторный регистр, оригинальная анкета, хроническая ишемическая болезнь сердца.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия.

Лукина Ю. В.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

yuvlu@mail.ru

АД — артериальное давление, ВР — врачебные рекомендации, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, МГ — тест Мориски-Грина, ОИМ — острый инфаркт миокарда. ОШ — отношение шансов, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПРОФИЛЬ — амбулаторный ретроспективно-проспективный регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра.

Рукопись получена 09.02.2017

Рецензия получена 13.02.2017

Принята к публикации 20.02.2017

COMPLIANCE TO CLINICIAN PRESCRIPTIONS IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS (BY THE DATA FROM OUTPATIENT REGISTRY PROFILE)

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Martsevich S. Yu.

Workgroup of the PROFILE registry: Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Zakharova A. V., Zagrebelsky A. V., Kutishenko N. P., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Tolpygina S. N.

Aim. Based on the data of outpatient registry PROFILE, with addition of questionnaires, to analyze treatment compliance and influencing factors, in coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. 688 patients of the PROFILE registry who had come to a primary visit in scientific department of the investigation center at time between 1 January 2014 to 31 August 2015, were asked to complete an original compliance to clinician prescriptions (CP) questionnaire with integrated Morisky-Green test (MG). It was filled by 479 patients (70,1%). In 250 of answerers there was CCHD: 65 women (26%) and 175 men (74%). Mean age of CCHD patients was $63,6 \pm 12,5$ y.o. 72,1% of them in the PROFILE registry, had higher education, 16 (6,4%) — scientific degree. Diagnosis of CHD was verified as anamnesis of myocardial infarction (MI), coronary arteriography (CAG) or exercise test in 231 (92,4%) participants.

Results. As the patients charts show, 12 patients with CCHD from 250 participants did not receive any medication treatment, 15 took medications irregularly, and other 223 regularly, by CP. This data is confirmed by the results of original questionnaires: 193 patients responded that do strictly adhere all CP on medications, and 49 (among 238) — had misused some prescriptions. By the results of 4-unit MG test, only 47 from 230 of responders were completely adherent to the treatment, and other 71 made at least one positive response, being relatively adherent. In multifactorial logistic regression, it was found that stable angina and scientific degree do increase adherence 3 times ($p=0,006$; OR 2,9; CI 95% [1,4;6,0]) and more than 6 times, respectively ($p=0,003$; OR=6,3; CI 95% [1,9;21,0]). Also, it was shown that treatment adherence (by our original questionnaire) depends on the regularity of clinician follow-up, and office visits once per year and more do increase it more than 5 times ($p=0,019$, OR=5,1 CI 95% [1,3;19,9]).

Conclusion. Clinical symptoms of CHD (stable angina), scientific degree, as well as regular clinician follow-up at least once per year, are the factors increasing overall patients adherence to CP and medication treatment compliance.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 14–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-14-19>

Key words: adherence, physician prescriptions, outpatient registry, original questionnaire, chronic CHD.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии в связи с высокими показателями смертности от этого заболевания во многих странах мира. Несмотря на то, что в лечении ИБС все более широкое распространение получают оперативные методы, необходимость медикаментозного лечения, а также важность соблюдения пациентами врачебных рекомендаций (ВР) по вторичной профилактике как после оперативных вмешательств по поводу ИБС, так и при консервативной терапии пациентов с коронарной болезнью, по-прежнему неоспоримы.

Эффективность лечения во многом зависит от приверженности, на которую оказывают влияние различные факторы. Метод регистра является одним из наиболее перспективных при изучении приверженности к терапии на разных этапах наблюдения пациентов. Он относительно недорог, позволяет проводить достаточно длительное наблюдение за большим количеством пациентов (вплоть до популяционных исследований). Регистры могут включать клиническую, социо-демографическую и другую полезную для исследовательских целей информацию. Обычно исследование приверженности к лечению не является целью регистра, и этот метод позволяет избежать “смещения, предвзятости” (“bias”, англ.) результатов, чего не лишены многие методы оценки приверженности к терапии [1, 2]. Дополнительную информацию помогают получить и специально разработанные анкеты для больных. Проблема приверженности особенно важна при терапии пациентов с хроническими заболеваниями.

Поэтому представляется актуальным исследовать основные показатели приверженности к лечению у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) по данным амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также по результатам анкетирования больных с помощью оригинальных опросников [3].

Цель исследования — на основании данных амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, дополненных результатами анкетирования больных, выполнить анализ приверженности к лечению и влияющих на нее факторов у пациентов с ХИБС.

Материал и методы

В амбулаторный ретроспективно-проспективный регистр ПРОФИЛЬ включаются данные пациентов, обратившихся в специализированное кардиологиче-

ское подразделение научно-исследовательского центра [4]. За период с 1 января 2014г по 31 августа 2015г каждому пациенту регистра ПРОФИЛЬ предлагалось заполнить специально разработанную анкету [5] по определению различных факторов, оказывающих влияние на приверженность. Из 688 первичных больных, включенных в регистр за данный период, анкеты по оценке различных аспектов приверженности заполнили 487 человек (отклик — 70,8%), у 250 из этих пациентов была диагностирована ХИБС. Анкетирование с помощью оригинального опросника позволяло оценить регулярность наблюдения пациентов у врачей, информированность больных о своих ССЗ, показателях здоровья. Ряд вопросов анкеты позволял определить потенциальную и фактическую приверженность пациентов к рекомендованному лечению. В опросник также был включен 4-вопросный тест Мориски-Грина (МГ) в модифицированном переводе [5], исключающем неоднозначность трактовки ответов. Результаты 4-вопросного теста МГ определялись следующим образом: 0 баллов (ни одного положительного ответа) — абсолютно привержен лечению; 1 балл (1 положительный ответ) — относительно не привержен, 2 и более 2 баллов — не привержен к терапии. По результатам теста МГ оценивалась общая приверженность пациентов к назначенной терапии. По картам пациентов регистра ПРОФИЛЬ анализировались социально-демографические данные, имеющиеся у больного факторы риска ССЗ, сопутствующие заболевания, регулярность лечения пациентов согласно врачебному опросу.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Использовались параметрические и непараметрические методы описательной и аналитической статистики: определение средних значений и среднеквадратичных отклонений, медианы и межквартильного размаха [25%;75%], t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни для количественных переменных. Приведены доли (%) от общего числа пациентов, по которым были предоставлены данные, или от числа больных, ответивших на данный вопрос анкеты. Для номинальных переменных применялись критерий хи-квадрат, z-критерий для сравнения пропорций. Также для определения значимых факторов приверженности был использован метод построения многофакторной модели бинарной логистической регрессии.

Источники информации о заболевании

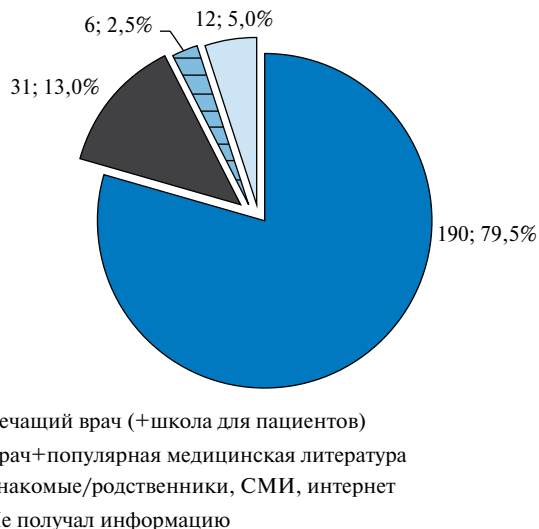


Рис. 1. Источники информации о заболевании у больных хронической ИБС.

Регулярность наблюдения у врача

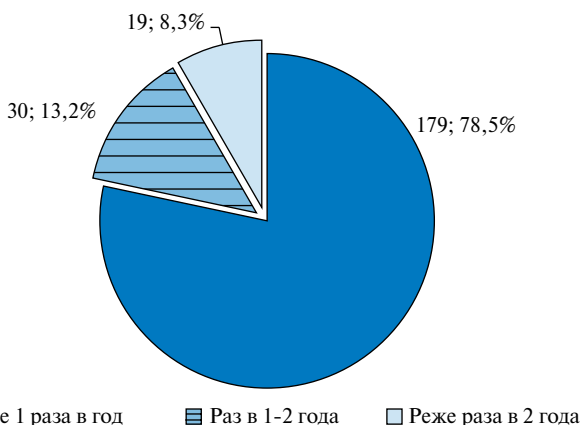


Рис. 2. Регулярность наблюдения пациентов с хронической ИБС у врача.

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

Результаты

Из 487 пациентов регистра ПРОФИЛЬ, согласившихся заполнить анкету по приверженности, у 250 была диагностирована ХИБС: 65 женщин (26%) и 175 мужчин (74%). Средний возраст пациентов составил $66,4 \pm 8,5$ лет. Социально-демографические характеристики, статус курения, уровень образования больных отражены в таблице 1.

У большинства больных ХИБС — 231 (92,4%) — диагноз был подтвержден перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ) в анамнезе, результатами коронароангиографии (КАГ) или пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН). У 19 человек (7,6%) диагноз ХИБС был не верифи-

Таблица 1

Характеристики пациентов с ХИБС

	Регистр ПРОФИЛЬ [#]
Кол-во пациентов с ХИБС, заполнивших анкету	250
Мужчины	175 (74,0%)
Женщины	65 (26,0%)
Возраст, лет	$66,4 \pm 8,5$
Образование	
Высшее/неоконченное высшее	178 (72,1%)
Среднее специальное	44 (17,8%)
Среднее	20 (8,1%)
Неоконченное среднее	5 (2,0%)
Наличие ученой степени	
Есть	16 (6,6%)
Нет	228 (93,4%)
Курение	
Да	57 (22,8%)
Нет	115 (46%)
Бросил	78 (31,2%)
Знание и посещение центров здоровья	
Да, уже посещал	65 (26%)
Да, не посещал	52 (20,8%)
Нет	125 (50%)

Примечание: [#] — приведены доли от общего числа пациентов, по которым были предоставлены данные, или от числа больных, ответивших на данный вопрос анкеты.

цирован. Половина больных — 126 человек (50,4%) — перенесли ОИМ, у 137 (54,8%) — имелись признаки стенокардии напряжения, КАГ выполнялась 182 пациентам (72,8%), из них 110 было выполнено стентирование стенозированных коронарных артерий. 46 больных перенесли операцию аорто-коронарного шунтирования. Симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) были выявлены более чем у половины больных — у 142 человек (56,8%). Большинство пациентов исследуемой группы — 216 человек (86,4%) — страдали артериальной гипертензией, 18 (7,2%) — по данным анамнеза перенесли мозговой инсульт, 5 — транзиторную ишемическую атаку (2%). Сахарный диабет по данным регистра ПРОФИЛЬ был диагностирован почти у каждого четвертого участника исследования — у 59 человек (23,6%).

Результаты анкетирования по оригинальному опроснику показали, что более половины пациентов с ХИБС, ответивших на вопросы анкеты, — 147 человек (61,0%) — полностью проинформированы о своем заболевании; каждый третий — 86 (35,7%) — проинформирован не полностью, и только 8 человек (3,3%) ничего не знают о болезни. Сведения об источниках информации о заболевании отражены на рисунке 1.

104 пациента с ХИБС наблюдались в поликлинике по месту жительства, 100 человек, помимо поликлиники по месту жительства, посещали врачей дру-

Таблица 2

Сравнительный анализ больных с ХИБС и без ХИБС

	Больные без ХИБС	Больные ХИБС	p
Количество пациентов, заполнивших анкету	237	250	н.п.
Мужчины	100 (42,2%)	185 (74,0%)	p<0,0001
Женщины	137 (57,8%)	65 (26,0%)	
Возраст, лет	62,9±11,6	66,4±8,5	p<0,05
Курение			
Да	25 (10,5%)	57 (22,8%)	p<0,0001
Нет	162 (68,4%)	115 (46%)	
Бросил	50 (21,1%)	78 (31,2%)	
Показатели липидного профиля			
ХС общий	6,1±4,1	4,8±1,2	p<0,0001
ХС ЛПНП	3,6±1,2	2,8±1,0	p<0,0001
Результаты теста Мориски-Грина			
Абсолютно привержен	61 (28,4%)	47 (20,4%)	p=0,072
Относительно не привержен	50 (23,3%)	71 (30,9%)	
Не привержен	104 (48,4%)	112 (48,7%)	

гих лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), 15 человек нигде не наблюдались, по остальным больным сведений предоставлено не было. Более половины больных — 142 из 216 ответивших (65,7%) — наблюдались у кардиолога, почти каждый четвертый — 52 (24,1%) — у терапевта, остальные, помимо кардиолога и терапевта, наблюдались у других специалистов (невролога, эндокринолога). Регулярность наблюдения пациентов отражена на рисунке 2. Каждый пятый пациент (46 человек — 20,6% от 223 ответивших) регистра ПРОФИЛЬ принимал участие в клинических исследованиях.

Из 242 пациентов с ХИБС, ответивших на вопрос о заболевании, по поводу которого они наблюдаются у врача, только 191 человек (78,9%) назвал ИБС, в 51 ответе диагноз «ИБС» не фигурировал. Большинство пациентов — 234 из 246 ответивших (95,1%) — знали свой уровень артериального давления (АД), немногим больше половины больных — 130 из 225 (55,3%) — уровень общего холестерина крови.

Относительно недавно терминология по проблеме приверженности была дополнена понятиями потенциальной и фактической приверженности к лечению, определяющими готовность пациента соблюдать данные ему ВР и реальное следование больных полученным от врача рекомендациям [4]. По результатам выполненного исследования потенциально приверженным к рекомендациям врача по изменению образа жизни оказался 61 пациент из 227 ответивших (26,9%), фактически приверженными данным рекомендациям были 77 человек (каждый третий, 33,9%), 70 больных (30,8%) были абсолютно не привержены ВР по немедикаментозному лечению ССЗ, а 19 — не получали от лечащих врачей таких рекомендаций.

Согласно данным карт амбулаторного регистра из 250 пациентов с ХИБС 12 человек медикаментозную терапию не получали, 15 — принимали лекарственные препараты нерегулярно, а остальные 223 — регулярно, по назначению врача. Данная информация подтверждается результатами анкетирования по оригинальным опросникам: 193 пациента на вопрос анкеты ответили, что строго соблюдают все данные им ВР по приему лекарственных препаратов, 49 человек (из 238 ответивших) — с различной частотой нарушали ВР. По результатам 4-вопросного теста МГ только 47 пациентов из 230 ответивших были абсолютно привержены назначаемому лечению, еще 71 больной, давший хотя бы один положительный ответ, был относительно привержен.

Среди наиболее частых причин нарушения ВР по поводу медикаментозной терапии пациенты с ХИБС считали забывчивость (49 ответов из 220 (22,3%)); большое количество принимаемых препаратов (17 ответов (7,7%)), опасение побочных эффектов лекарственных средств (16 (7,3%)). Наиболее эффективным способом повышения приверженности к ВР каждый второй пациент назвал получение наиболее полной информации о заболевании от лечащего врача (115 человек из 229 (50,2%)).

Результаты логистического регрессионного анализа продемонстрировали связь между общей приверженностью к лечению (по тесту МГ) и наличием стабильной стенокардии напряжения и ученой степени, которые повышали приверженность к лечению почти в 3 ($p=0,006$; ОШ 2,9; ДИ 95% [1,4;6,0]) и более, чем в 6 раз соответственно ($p=0,003$; ОШ=6,3; ДИ 95% [1,9;21,0]). Также было выявлено, что приверженность к приему лекарственных препаратов (по оригинальному опроснику) зависит от регулярности

наблюдения больных, и при частоте посещений более 1 раза в год повышается пятикратно ($p=0,019$, ОШ=5,1 ДИ 95% [1,3;19,9]).

При сравнительном анализе данных в подгруппах больных с ХИБС и без этого заболевания, заполнивших оригинальный опросник за обозначенный период в рамках регистра ПРОФИЛЬ, выявлены значительные различия как по характеристикам пациентов этих подгрупп, так и по факторам приверженности к ВР (табл. 2). Среди больных ХИБС три четверти составляли мужчины, в группе пациентов без ХИБС было больше женщин — 137 человек (57,8%) ($p<0,0001$). Пациенты с ХИБС наблюдались чаще у кардиолога, а больные без ХИБС — у терапевта и других специалистов ($p<0,0001$). Среди пациентов без ХИБС было почти в 2 раза больше тех, кто последний раз посещал врача более двух лет назад: 33 человека (14,9%) против 19 (8,3%) ($p=0,007$). Больные ХИБС значительно чаще имели льготы по лекарственному обеспечению, наблюдались в поликлинике по месту жительства ($p=0,033$); у 189 (81,1%) пациентов без ХИБС льгот не было ($p<0,0001$). Обращает на себя внимание, что в подгруппе больных без ХИБС было больше пациентов, которые нигде не наблюдались, посещали врачей нерегулярно, которым не было назначено медикаментозное лечение и не давались ВР по поводу немедикаментозной терапии и профилактике ССЗ ($p<0,05$).

По результатам анкетирования с помощью оригинального опросника были выявлены более высокие показатели фактической приверженности к лекарственной терапии в подгруппе пациентов с ХИБС ($p=0,021$). По результатам теста МГ статистически значимых отличий между пациентами исследуемых подгрупп выявлено не было (табл. 2).

Обсуждение

Проблема приверженности пациентов с хроническими заболеваниями к соблюдению ВР является одной из ключевых задач современной медицины и общества. Неудовлетворительная приверженность к лечению сводит на нет все усилия по применению доказанно-эффективных методов профилактики и лечения болезней, в том числе и ССЗ. Кроме того, проблема диагностики приверженности также остается до конца нерешенной в связи с отсутствием на сегодняшний день признанного метода “золотого стандарта” в этой области.

Результаты проведенного исследования демонстрируют некоторые различия в оценке приверженности врачами при опросе больных (данные карт регистра), и пациентами (результаты теста МГ

и оригинального опросника). Вероятно, из-за достаточно строгих критериев диагностики неприверженности по тесту МГ — уже 1 положительный ответ исключает пациента из разряда “абсолютно приверженных к лечению” — выявлено различие в результатах данного теста по сравнению с данными оригинального опросника. Такая “негибкость” трактовки приводит к гипердиагностике неприверженных пациентов при использовании 4-вопросной версии опросника МГ, обуславливая невысокие показатели чувствительности и специфичности данного теста [6]. Это диктует необходимость дальнейшего поиска, разработки и применения более надежных методов диагностики приверженности к назначаемому лечению у пациентов с хроническими заболеваниями.

Выявленная по результатам данной работы низкая приверженность к немедикаментозным методам профилактики и лечения ССЗ согласуется с данными других авторов [7, 8]. Регулярность посещения лечащего врача пациентами с ХИБС в ряде работ рассматривается не как фактор, влияющий на приверженность (что было продемонстрировано в данной работе), а как один из ее аспектов, положительно коррелирующий с фактическим выполнением больными всех ВР [9]. Следует отметить, что пациенты с ХИБС, наблюдавшиеся у врача регулярно и часто посещавшие ЛПУ, по результатам анкетирования (с помощью оригинального опросника) продемонстрировали более высокую приверженность к лекарственной терапии, чем больные без ХИБС, у которых все перечисленные показатели были хуже. Обнаруженные отличия пациентов с ХИБС от больных с другими ССЗ, вероятней всего, обусловлены существующими правилами и особенностями ведения таких пациентов в российских ЛПУ (обязательное консультирование и регулярное наблюдение кардиологом, обеспечение льготными лекарственными препаратами и т.д.).

Заключение

Высокая вариабельность показателей приверженности по данным различных источников (карте пациента регистра, оригинальному опроснику, тесту Мориски-Грина) свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска и разработки надежных методов диагностики приверженности к ВР.

Наличие клинических симптомов ХИБС (стабильной стенокардии напряжения), ученой степени, а также регулярное наблюдение у лечащего врача чаще 1 раза в год являются факторами, связанными с повышением общей приверженности к ВР и приверженности к лекарственному лечению.

Литература

1. Glicklich RE. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>. Checked by 01.02.2017.
2. Wettermark B, Hammar N, Forell CM, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register—opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 726-35.
3. Lukina YV, Gynzburg ML, Smirnov VP, et al. Assessing factors that form patient's attitude to treatment preceding hospitalization for acute coronary syndrome (data of questionnaire within the LIS register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(5): 472-81. Russian (Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Смирнов В. П. и др. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(5): 472-81).
4. Lukina YV, Dmitrieva NA, Zakharova AV, et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(3): 306-13. Russian (Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Захарова А. В. и др. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(3): 306-13).
5. Lukina YV, Gynzburg ML, Smirnov VP, et al. Treatment compliance in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *Clinicist*. 2012; 2: 41-9. Russian (Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Смирнов В. П. и др. Приверженность к лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист*. 2012; 2: 41-9).
6. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(5): 348-54.
7. Kravitz RL, Hays RD, Sherbourne CD, et al. Recall of recommendations and adherence to advice among patients with chronic medical conditions. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 1869-78.
8. Gehi AK, Ali S, Na B, et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease The Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1798-803.
9. Semenova YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Analysis of the problem of low adherence of patients to attendance at outpatient clinics and cardiorehabilitation programs according to the data from published studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11(6): 618-25. Russian (Семенова Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Анализ проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации по данным опубликованных исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015; 11(6): 618-25).

РОЛЬ СУПЕРОКСИДИДИСМУТАЗЫ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Рубаненко О. А.^{1,2}, Фатенков О. В.¹, Хохлунов С. М.^{1,2}, Лимарева Л. В.¹

Цель. Оценить уровень супероксиддисмутазы (СОД) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), и определить ее значимость в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

Материал и методы. Обследовано 96 пациентов с ИБС, поступивших для проведения КШ. Больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (67 пациентов, 80,6% мужчин, средний возраст 57,9±7,3 лет), 2 группа — с впервые возникшей ФП в раннем периоде КШ (29 пациентов, 86% мужчин, средний возраст 64,0±8,4 лет).

Результаты. За период наблюдения ПОФП возникла в 30,2% случаев, в среднем на 4,9±3,8 суток после операции. При сравнении с 1 группой уровень СОД оказался выше среди пациентов 2 группы (2589,8±1999,3 ед./г против 1572,8±1275,2 ед./г, $p=0,034$). При этом пациенты 2 группы были старше в среднем на 4 года (64,0±8,4 против 57,9±7,3 лет, $p=0,048$), имели большую длительность кардиоваскулярной патологии (86,9±76,1 мес. против 44,3±38,4 мес., $p=0,002$). У больных с ПОФП чаще встречался III функциональный класс (ФК) стенокардии (72,4% против 47,8%, $p=0,028$) и III ФК хронической сердечной недостаточности (38,0% против 7,5%, $p=0,006$), отмечался больший размер левого предсердия (ЛП) при сравнении с 1 группой (43,5±4,1 против 37,9±3,4 мм, $p<0,001$).

После выполнения многофакторного анализа предсказательная ценность сохранилась для следующих параметров: размера ЛП более 41 мм — 5,1 (95% ДИ, 2,1-9,8, $p=0,0005$), СОД более 2948 ед./г — 4,4 (95% ДИ, 1,1-8,9, $p=0,04$).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало, что операция КШ сопровождается активацией окислительного стресса, что приводит к снижению концентрации супероксиддисмутазы, вероятно, за счет ее потребления. Однако среди больных с ПОФП отмечается более выраженная активность фермента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, супероксиддисмутаза.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, Хохлунов С. М. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО, главный врач, Лимарева Л. В. — д.б.н., доцент, в.н.с. Института экспериментальной медицины и биотехнологий.

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

иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОД — супероксиддисмутаза, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 06.09.2016
Рецензия получена 07.09.2016
Принята к публикации 14.09.2016

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 20–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-20-24>

A ROLE OF SUPEROXIDE DISMUTASE IN DEVELOPMENT OF POST-OPERATION ATRIAL FIBRILLATION IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS

Rubanenko O. A.^{1,2}, Fatenkov O. V.¹, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Limareva L. V.¹

Aim. To evaluate the level of superoxide dismutase (SOD) in coronary heart disease (CHD) patients underwent coronary bypass (CBG), and to estimate its importance in development of post-surgery atrial fibrillation (PSAF).

Material and methods. Totally, 96 patients studied, with CHD, admitted for CBG. Patients were selected to 2 groups: 1 group — non-PSAF (67 patients, 80,6% males, mean age 57,9±7,3 y.o.), 2 group — with first time AF in early period of CBG (29 patients, 86% males, mean age 64,0±8,4 y.o.).

Results. During study period PSAF developed in 30,2% cases, mean on 4,9±3,8 day after surgery. Comparing with group 1, level of SOD was higher in group 2 patients (2589,8±1999,3 U/g vs 1572,8±1275,2 U/g, $p=0,034$). Patients of group 2 were older 4 years in average (64,0±8,4 vs 57,9±7,3 y., $p=0,048$), had longer duration of cardiovascular pathology (86,9±76,1 months vs 44,3±38,4 m., $p=0,002$). Patients with PSAF had III functional class of angina (72,4% vs 47,8%, $p=0,028$) and III functional class of congestive heart failure (38,0% vs 7,5%, $p=0,006$), they had larger left atrium (43,5±4,1 mm vs 37,9±3,4 mm, $p<0,001$).

After multifactorial analysis, predictive value remained for the following: left atrium larger than 41 mm — 5,1 (95% CI, 2,1-9,8, $p=0,0005$), SOD more than 2948 U/g — 4,4 (95% CI, 1,1-8,9, $p=0,04$).

Conclusion. The study showed that CBG operation is followed by activation of oxidation stress which is followed by the decrease of SOD concentration, probably due to its consumption. However, among patients with PSAF there is higher activity of this enzyme.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 20–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-20-24>

Key words: atrial fibrillation, coronary bypass, superoxide dismutase.

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara; ²Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным осложнением при проведении операции коронарного шунтирования (КШ), встречаясь у 18-40% пациентов [1]. Послеоперационная ФП (ПОФП) приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивает смертность больных [1]. Предрасполагающие факторы, ответственные за развитие ПОФП, активно изучаются. В частности, известны такие клинические предикторы, как пожилой возраст, анемия, ФП в анамнезе, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия [1-3]. В настоящее время большое внимание уделяется роли окислительного стресса. Ишемия и реперфузия во время пережатия аорты при КШ обуславливают повреждение миокарда, что приводит к возникновению оксидативного статуса [2]. Значимые структурные изменения сердца, сопровождающиеся повышением окислительного стресса, могут быть объяснены увеличением внутриклеточного содержания кальция, повышением уровня митохондриальных каспаз, ухудшением межклеточных щелевых контактов и сокращением рефрактерного периода кардиомиоцитов [4, 5]. Повышение в послеоперационном периоде таких показателей, как ксантинооксидаза, транскрипционный фактор NF-κB и никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат оксидаза, по данным ряда авторов, также обуславливает развитие ПОФП [6, 7]. В то же время, несмотря на большую роль супероксиддисмутазы (СОД) в развитии окислительного стресса, значение данного биомаркера в развитии ПОФП окончательно не установлено и требует дальнейшего изучения.

Цель — оценить уровень супероксиддисмутазы у больных ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию, и определить ее значимость в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

Материал и методы

В период с января по июнь 2015г проспективно обследовано 96 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), последовательно поступавших в ГБУЗ СОККД для проведения операции КШ.

Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 75 лет.

Исследование утверждено на заседании Локального Этического Комитета при ГБУЗ СОККД.

Всем пациентам выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования.

Эхокардиография осуществлялась на аппаратах Logiq — 5 и 7 (США) в М-, В-, D- режимах. Коронарное шунтирование проводилось стандартным доступом срединной стернотомии на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения.

В зависимости от возникновения ПОФП больные были распределены на 2 группы: I группа — без ПОФП (67 пациентов, 80,6% мужчин, средний возраст $57,9 \pm 7,3$ лет), II группа — с впервые возникшей ФП после КШ в течение периода госпитализации (29 пациентов, 86% мужчин, средний возраст $64,0 \pm 8,4$ лет). Регистрация эпизодов ПОФП проводилась в отделении реанимации и интенсивной терапии при мониторном наблюдении, а также с помощью записи ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Содержание СОД оценивали при поступлении и после операции в среднем на $3,8 \pm 1,4$ сутки. Определение уровня этого биомаркера проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью тест-систем ИФА-СОД (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий Манна-Уитни. Для расчета отношения шансов проведена бинарная логистическая регрессия. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде ФП возникла у 29 из 96 пациентов (30,2%), в среднем на $4,9 \pm 3,8$ сутки после КШ. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Как видно, пациенты II группы при сравнении с I группой были старше в среднем на 4 года ($64,0 \pm 8,4$ против $57,9 \pm 7,3$ лет, $p = 0,048$), имели большую длительность кардиоваскулярной патологии ($86,9 \pm 76,1$ мес. против $44,3 \pm 38,4$ мес., $p = 0,002$). У больных с ПОФП в отличие от категории без аритмии чаще встречался III функциональный класс (ФК) стенокардии (72,4% против 47,8%, $p = 0,028$) и III ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) (38,0% против 7,5%, $p = 0,006$). Из эхокардиографических показателей у больных II группы отмечался больший передне-задний размер левого предсердия (ЛП) при сравнении с I группой ($43,5 \pm 4,1$ против $37,9 \pm 3,4$ мм, $p < 0,001$). По остальным параметрам достоверные различия не выявлены.

Сравнительный анализ изменения активности СОД в крови до операции не выявил статистически значимых различий между группами, но в обеих группах ее концентрация оказалась достоверно выше норм. В послеоперационном периоде среди пациентов с впервые возникшей ФП уровень СОД ока-

Таблица 1

Характеристика пациентов (M±m)

	I группа (n=67)	II группа (n=29)	p
Мужчины, n (%)	54 (80,6%)	25 (86,0%)	0,664
Возраст, лет	57,9±7,3	64,0±8,4	0,048
Курение, n (%)	24 (35,8%)	5 (17,2%)	0,225
ИМТ >30, n (%)	27 (40,3%)	15 (51,7%)	0,611
Функциональный класс стенокардии	I	-	-
	II	27 (40,3%)	7 (24,0%)
	III	32 (47,8%)	21 (72,4%)
	IV	1 (1,5%)	-
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	42 (62,7%)	18 (62,0%)	0,6
Давность ИБС, мес.	44,3±38,4	86,9±76,1	0,002
Артериальная гипертензия, n (%)	65 (97,0%)	29 (100,0%)	0,5
Функциональный класс ХСН	I	-	-
	II	62 (92,5%)	18 (62,0%)
	III	5 (7,5%)	11 (38,0%)
	IV	-	-
Сахарный диабет, n (%)	10 (15,0%)	7 (24%)	0,38
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	7 (10,4%)	3 (24%)	0,67
Атеросклероз артерий н/к, n (%)	51 (76,0%)	22 (75,8%)	0,59
Патология дыхательной системы*, n (%)	7 (10,4%)	3 (10,3%)	0,61
Заболевания почек, n (%)	20 (29,9%)	13 (44,9%)	0,17
Медикаментозная терапия до операции:			
бета-адреноблокаторы, n (%)	54 (80,6%)	23 (79,3%)	0,27
иАПФ/АРА, n (%)	48 (71,6%)	21 (72,4%)	0,54
антагонисты кальция, n (%)	17 (25,4%)	8 (27,6%)	0,33
нитраты, n (%)	21 (31,3%)	15 (51,7%)	0,15
диуретики, n (%)	3 (4,5%)	3 (10,3%)	0,09
статины, n (%)	50 (74,6%)	19 (65,5%)	0,07
ацетилсалициловая кислота, n (%)	58 (86,6%)	22 (75,8%)	0,28
клопидогрел, n (%)	32 (47,8%)	12 (41,4%)	0,31
Размер ЛП, мм	37,9±3,4	43,5±4,1	<0,001
КСР ЛЖ, (мм)	35,6±7,2	37,3±7,5	0,322
КДР ЛЖ, (мм)	52,7±6,2	54,6±7,5	0,483
КСО ЛЖ, (мл)	58,2±26,3	54,1±10,4	0,946
КДО ЛЖ, (мл)	127,6±33,0	128,0±18,9	0,654
ФВ ЛЖ, %	58,3±10,0	55,9±9,9	0,348
ЗС ЛЖ, (мм)	10,8±1,6	10,4±2,3	0,862
МЖП, (мм)	10,9±1,8	11,9±2,3	0,063
ПЖ, (мм)	27,1±3,0	29,4±3,1	0,07
Гемоглобин после операции, г/л	109,4±3,3	104,5±4,4	0,21
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)	72,6±16,3	76,4±18,2	0,209
Риск EuroScore	1,78±1,4	1,75±1,5	0,384
Ствол ЛКА ≥50%, n (%)	6 (9,0%)	5 (17,2%)	0,12
Количество шунтов	2,5±0,9	2,8±0,7	0,08
Работающее сердце, n (%)	11 (16,4%)	1 (3,4%)	0,09

Примечание: * — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Сокращения: иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ЛКА — левая коронарная артерия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

зался выше по сравнению с группой без нарушения ритма (2589,8±1999,3 ед./г против 1572,8±1275,2 ед./г, p=0,034) (табл. 2).

Для определения вклада СОД в развитие ФП в послеоперационном периоде КШ проведена бинарная логистическая регрессия. При однофакторном

Таблица 2

Динамика СОД ($M \pm m$)

	Норма	I группа (n=67)	II группа (n=29)	p
СОД до операции, ед./г	1092-1817	2847,4 $\pm$ 2233,5	3495,8 $\pm$ 2288,9	0,218
СОД после операции, ед./г	1092-1817	1572,8 $\pm$ 1275,2	2589,8 $\pm$ 1999,3	0,034

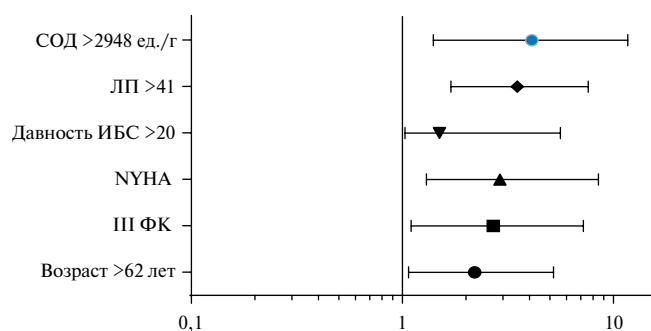


Рис. 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (однофакторный анализ).

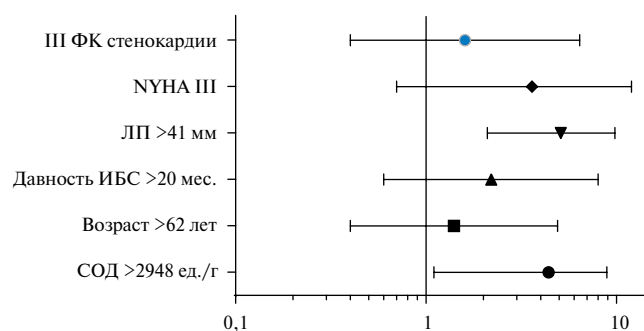


Рис. 2. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ).

анализе (рис. 1) отношение шансов возникновения аритмии для возраста более 62 лет составило 2,2 (95% ДИ, 1,07-5,2, $p=0,04$), для III ФК стенокардии — 2,7 (95% ДИ, 1,1-7,2, $p=0,003$), III ФК ХСН — 2,9 (95% ДИ, 1,3-8,5, $p=0,004$), для давности ИБС более 20 мес. — 1,5 (95% ДИ, 1,03-5,6, $p=0,006$), размера ЛП более 41 мм — 3,5 (95% ДИ, 1,7-7,6, $p<0,0001$), для СОД более 2948 ед./г — 1,8 (95% ДИ, 1,1-4,2, $p=0,008$).

После выполнения многофакторного анализа (рис. 2) предсказательная ценность сохранилась для следующих параметров: размера ЛП более 41 мм — 5,1 (95% ДИ, 2,1-9,8, $p=0,0005$), СОД более 2948 ед./г — 4,4 (95% ДИ, 1,1-8,9, $p=0,04$). Для остальных показателей значение p стало статистически незначимым.

Обсуждение

ПОФП является одной из проблем клинической медицины. Наши данные показали, что распространенность аритмии при КШ составляет 30,2% случаев, что сопоставимо с другими работами [1]. При этом ФП встречалась на $4,9 \pm 3,8$ сутки после операции в отличие от работы El-Chami MF (2012), где пик возникновения отмечен между вторым и третьим днем [3].

В ходе исследования отмечены следующие клинические характеристики, ассоциированные при однофакторном анализе с ПОФП: возраст, длительность кардиоваскулярных заболеваний, функциональный класс стенокардии и ХСН, что не противоречит другим исследованиям [3]. Однако их предсказательная ценность при многофакторном анализе не выявлена.

Из эхокардиографических параметров на возникновение ПОФП оказал влияние размер ЛП, что соответствует данным Parsaee M (2014) [8] и отличается

от результатов Jakubova M (2012), в которых не выявлено значимых различий между группами по данному показателю [9]. При этом размер ЛП по нашим данным сохранил прогностическую значимость развития ПОФП при многофакторном анализе.

Наряду с традиционными факторами риска в литературе широко обсуждается роль метаболических предикторов развития ИБС. Одним из таких параметров является сниженная антиоксидантная защита пациентов [10]. Оценка активности основных ферментов-антиоксидантов у больных ИБС в настоящее время недостаточно используется в клинической практике, в частности при проведении операции КШ.

Поскольку процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются иницирующим этапом атерогенеза [10], изучение активности таких ферментов как СОД у больных ИБС является актуальной задачей. СОД как антиоксидантный фермент вместе с каталазой и другими биомаркерами защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов. В нашей работе показано предоперационное повышение СОД, что свидетельствует об интенсивности ПОЛ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Данные нашего исследования соответствуют результатам Montaigne D (2013) [11]. Автор выявил, что повышение концентрации активных форм кислорода до операции может способствовать возникновению ПОФП.

По данным литературы ишемия при проведении КШ сопровождается увеличением концентрации свободных радикалов кислорода. Окисление полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран, может способствовать повре-

ждению мембран, митохондриальной дисфункции и накоплению внутриклеточного кальция [11]. Результаты работы Ramlawi B (2006) показывают, что возникновение ПОФП связано со значительным повышением окислительного стресса, определяемого как системно (при измерении уровня общих пероксидов крови), так и в миокарде (при измерении в правом предсердии). Эти данные имеют значение по двум причинам. Во-первых, это исследование подтверждает взаимосвязь между развитием ПОФП после КШ и окислительным стрессом. Во-вторых, у пациентов с ПОФП ответная реакция выявляется не только в миокарде, но и на системном уровне. Автор подчеркивает, что окисление клеток миокарда напрямую связано с повышением уровня пероксидов сыворотки крови [12].

Снижение концентрации СОД в нашей работе отражает высокий уровень окислительного стресса в ходе операции и свидетельствует об усиленном потреблении фермента у больных ИБС. При этом

уровень биомаркера у пациентов с ПОФП остается достоверно выше нормы при сравнении с группой без аритмии. Таким образом, среди больных с ПОФП наблюдается менее значимое снижение концентрации СОД, что, возможно, связано с его выраженной активностью, которая возникает при интенсивном вовлечении в процесс окисления. Наши данные совпадают с работой Montaigne D (2013). Автор указал, что СОД лучше отражает систему антиоксидантной защиты, чем каталаза, концентрация которой не различалась между группами с и без ПОФП [11].

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что операция коронарного шунтирования сопровождается активацией окислительного стресса, что приводит к снижению концентрации СОД за счет её потребления. Однако среди больных с ПОФП отмечается более выраженная активность фермента, что отражает степень антиоксидантной защиты.

Литература

1. Thorén E, Hellgren L, Jidéus L, et al. Prediction of postoperative atrial fibrillation in a large coronary artery bypass grafting cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 14(5): 588-93.
2. Oktay V, Baydar O, Sinan UY. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Turk Soc Cardiol* 2014; 42(5): 419-25.
3. El-Chami MF, Kilgo PD, Elfstrom KM et al. Prediction of new onset atrial fibrillation after cardiac revascularization surgery. *Am J Cardiol*. 2012; 110(5): 649-54.
4. Elahi MM, Flatman S, Matata BM. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 735-41.
5. Oral H. Post-operative atrial fibrillation and oxidative stress: a novel causal mechanism or another biochemical epiphenomenon? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 75-6.
6. Youn JY, Zhang J, Zhang Y, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 62: 72-9.
7. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 68-74.
8. Parsaee M, Moradi B, Esmaeilzadeh M, et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med*. 2014; 17(7): 501-6.
9. Jakubova M, Mitro P, Stancak B, et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1007-12.
10. Escola-Gil JC, Calpe-Berdiel L, Palomer X, et al. Antiatherogenic role of high-density lipoproteins: insights from genetically engineered-mice. *Front Biosci*. 2006; 11: 1328-48.
11. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16): 1466-73.
12. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1166-73.

ПРОГРАММА УПРАВЛЕНИЯ РЕГИСТРОМ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

Номоконова Е. А.¹, Елыкомов В. А.^{1,2}, Ефремушкина А. А.^{1,3}, Никулина Е. Г.³, Недосеко К. В.¹

Цель. Оценить результаты работы программы управления регистром хронической ишемической болезнью сердца в Алтайском крае за 2011–2015 гг.

Материал и методы. Данная система была разработана и внедрена в 2011 г. как пилотный проект, программное обеспечение под названием "Мониторинг + [Регистр ХИБС]". Проект был запланирован как ретро-, проспективное, наблюдательное, когортное исследование. Регистр был первоначально опробован на базах КГБУЗ Краевая клиническая больница и КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер. А с начала 2014 г. к работе с регистром были подключены еще 28 лечебно-профилактических учреждений края. Работа с регистром осуществляется в постоянном режиме, по мере поступления и обследования пациентов, отвечающих запросам регистра. Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение. С 2011 по 2015 гг. в регистр внесены данные 12886 пациентов с диагнозом "ишемическая болезнь сердца". Средний возраст пациентов — 65,1±9,9. Жители столицы края составили 35,5%, жители края — 64,5%. Две трети пациентов регистра — мужчины. По данным анамнеза в регистре было достоверно больше пациентов, перенесших инфаркт миокарда: 7094 (р<0,01). Высокотехнологичная медицинская помощь по разделу "Сердечно-сосудистая хирургия" была оказана 6115 (47,4%) пациентам. Медикаментозное лечение больных осуществлялось в соответствии с рекомендациями и стандартами ведения больных с ишемической болезнью сердца. С внедрением регистра повысилась доступность кардиологической помощи для жителей села: в 3 раза увеличились объемы специализированной кардиологической помощи на амбулаторном этапе, объемы кардиохирургической помощи выросли в 1,8 раза. Снижение смертности от болезней системы кровообращения за последние пять лет составило 18,6%.

Заключение. Сформирован универсальный подход к созданию единой базы для больных, страдающих ишемической болезнью сердца, что позволяет отслеживать эпидемиологическую обстановку в районах края по заболеванию, выявлять факторы риска и проводить их коррекцию. С помощью Регистра ХИБС можно анализировать работу кардиологической службы, влиять на ее качественные и количественные показатели. Показана необходимость развития данной системы мониторинга во всех лечебно-профилактических учреждениях края для осуществления равнодоступной специализированной, в том числе высокотехнологичной, кардиологической помощи больным.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 25–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-25-29>

Ключевые слова: регистр, ишемическая болезнь сердца, высокотехнологичная медицинская помощь, специализированная кардиологическая помощь.

¹КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул; ²ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Номоконова Е. А.* — врач-кардиолог, зав. приемным отделением, Елыкомов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики, Ефремушкина А. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, Никулина Е. Г. — зам. главного врача по организационно-методической работе, Недосеко К. В. — зав. отделом клинко-экспертной работы.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nomokonova-81@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АК — антагонисты кальция, БСК — болезни системы кровообращения, ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, ПО — программное обеспечение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭВМ — электронная вычислительная машина.

Рукопись получена 24.02.2016

Рецензия получена 16.03.2016

Принята к публикации 28.03.2016

REGISTRY MANAGEMENT PROGRAM FOR ISCHEMIC HEART DISEASE IN ALTAISKY KRAY

Nomokonova E. A.¹, Elykomov V. A.^{1,2}, Efremushkina A. A.^{1,3}, Nikulina E. G.³, Nedoseko K. V.¹

Aim. To evaluate the results of the program for management of ischemic heart disease registry in Altai kray in 2011–2015 y.

Material and methods. The system was developed and implemented in 2011 as a pilot project, with software named "Monitoring + [Registry of CIHD]". The project was planned as retro-, prospective observational cohort study. The registry was primarily tested on the bases of Regional Clinical Hospital and Altai Regional Cardiological Dispensary. From the beginning of 2014, other 28 institutions were involved into the registry. The work is being done continuously, with patients admission and investigation if fulfill the registry criteria. For statistics the descriptive methods were applied.

Results and discussion. From 2011 to 2015, the data of 12886 patients was entered to the registry, with the diagnosis "ischemic heart disease". Mean age — 65,1±9,9 y.o. Region capital citizens were 35,5% of the registry, and inhabitants of the Region — 64,5%. Two thirds were males. By the anamnesis data, there was significantly more persons after myocardial infarction — 7094 (p<0,01). High-technology care under "Cardiovascular surgery" unit was provided to 6115 (47,4%) patients. Medication treatment was done according to guidelines and standards for ischemic heart disease patients management. With the implementation of registry, availability of cardiovascular care for rural inhabitants improved: three times increased

the volumes of outpatient stage high-technology care, and cardiosurgery increased 1,8 times. The decrease of cardiovascular mortality during last 5 years reached 18,6%.

Conclusion. A universal approach has been formulated for a unified base of patients suffering from ischemic heart disease, that makes it to follow-up the epidemiological situation in districts of Region by disease, to find out the risk factors and correct them. With the Registry of CIHD, it is possible to analyze the performance of cardiological care, to influence on its qualitative and quantitative parameters. The necessity is shown, for the development of this monitoring system in all treatment-prevention institutions of the Region for equality in specialized care accessibility, including high-technology care.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 25–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-25-29>

Key words: registry, ischemic heart disease, high-technology medical care, specialized cardiological care.

¹Regional Clinical Hospital, Barnaul; ²Altai State Medical University, Barnaul; ³Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смертности, среди них первое место на протяжении многих десятилетий удерживает ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая её острые и хронические формы. По сравнению с другими ССЗ, инвалидность по ИБС приближается к 40%, при этом значимую часть инвалидов составляют лица трудоспособного возраста [1, 2].

В Алтайском крае более 1 млн. жителей страдают ССЗ. Каждый пятый из них — ИБС, каждый второй — гипертонией. Это социально-значимая проблема, определяющая утрату трудоспособности населения и высокую сердечно-сосудистую смертность. В 2012г уровень общей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в Алтайском крае повысился на 4,2%, показатель составил 734,8 (в 2011г — 689,1). Сложившийся показатель (2012г) смертности от БСК в крае на 0,6% больше, чем по РФ (729,3) и превышает уровень Сибирского федерального округа на 12,5% (642,1). Доля смертности от ИБС в структуре БСК в Алтайском крае в 2012г составила 64,1% (в 2011г 61,8%). Поэтому сокращение потерь общества от БСК, сохранение и улучшение здоровья жителей Алтайского края являются основной задачей не только кардиологической службы, но и системы здравоохранения в целом [3, 4].

Кардиологическая служба Алтайского края представляет собой сеть, охватившую все территории края, является системой выявления и динамического наблюдения за больными с ССЗ, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС), на всех этапах оказания медицинской помощи. Для совершенствования этой системы в крае была разработана и внедрена в работу лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) программа управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердца (далее регистр ХИБС).

Для оценки состояния здоровья населения существует множество регистров ССЗ, которые используются для внесения изменений по тактике ведения или лечения данной категории больных, а значит, улучшения оказания медицинской помощи в целом. Например: международный проспективный регистр больных стабильной ИБС — CLARIFY, который стартовал в 2010г для оценки реальной клинической практики в различных географических регионах [5]; действующий регистр Рязанской области “РЕКВАЗА”, с помощью которого можно провести оценку факторов риска, сопутствующей патологии, исходов кардиоваскулярных заболеваний (АГ, ИБС, ХСН, ФП), а также оценить качество их диагностики и лечения [6, 7]; регистр “Прогноз ИБС”, который занимается изучением отдаленного прогноза жизни пациентов со стабильно протекающей ИБС [8]; российский регистр больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями создан для оперативного управ-

ления качеством медицинской помощи у больных с АГ, ИБС и ХСН и схож с регистром РЕКВАЗА [9].

Цель нашего регистра — повлиять на качественные показатели работы кардиологической службы, в конечном счете — на снижение смертности от БСК. Дизайн регистра, технология ведения, контингент пациентов, включенных в него, подробно описаны в материалах предыдущих публикаций [10, 11]. В данной статье мы представляем результаты работы программы управления регистром ХИБС за 2011–2015гг.

Материал и методы

Регистр ХИБС — это система регистрации, выявления и динамического наблюдения за больными, страдающими ИБС. Данная система была запущена в 2011г как пилотный проект, программное обеспечение (ПО) под названием “Мониторинг + [Регистр ХИБС]”. Проект был запланирован как ретро-, проспективное, наблюдательное, когортное исследование. Основной площадкой, где первоначально был разработан и внедрен регистр и занесены в базу первые пациенты, были КГБУЗ Краевая клиническая больница и КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер. Работа с регистром осуществлялась в постоянном режиме, по мере поступления и обследования пациентов, отвечающих запросам регистра.

Этапы работы с регистром:

1. Заполнение информационной бумажной карты пациента осуществляют врачи-кардиологи, врачи-терапевты стационара и диспансерного отделения, согласно инструкции.

2. Заполнение информационной компьютерной карточки пациента — работа оператора в ПО “Мониторинг + [Регистр ХИБС]”.

3. Анализ полученных данных: динамика состояния пациента, потребность его обследования, оценка качества медицинской помощи и т.п.

4. Формирование отчетных форм.

Первые положительные результаты работы регистра послужили основой присоединения еще ряда ЛПУ (с начала 2014г на основании приказа Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности работа с регистром осуществляется в 30 ЛПУ края). Это способствовало увеличению доступности специализированной кардиологической помощи жителям Алтайского края (общая численность населения около 2,4 млн человек), особенно отдаленных районов (1,65 млн человек).

В марте 2015г Федеральной службой по интеллектуальной собственности была произведена государственная регистрация в Реестре программ для ЭВМ “Программы управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердца” № 2015613091.

Таблица 1

Распространенность факторов риска ССЗ по данным регистра ХИБС в Алтайском крае

Фактор риска		Показатель	Зависимость от пола		p2-3
			Мужчины	Женщины	
		1	2	3	
Пол, %			66,8	33,2	<0,01
Возраст	<45 лет, %		2,5	0,6	<0,01
	45-55 лет, %		12,8	5,1	<0,01
	55-65 лет, %		47,7	29,5	<0,01
	65-75 лет, %		26	35,3	<0,01
	>75 лет, %		11	29,5	<0,01
Артериальная гипертония, %		86,6	84,2	91,3	<0,01
Курение, %		26,9	38,3	3,9	<0,01
Избыточная масса тела и ожирение, %		76,3	73,6	81,7	<0,01
Гиперхолестеринемия, %		47	42,9	55,2	<0,01
Триглицеридемия, %		38,3	39,1	36,8	0,01
Глюкоза >6 ммоль/л, %		31,9	29,2	37,3	<0,01
Сахарный диабет, %		18,6	13,6	28,6	<0,01

Данная программа работает в Алтайском крае на протяжении 5 лет, позволяя вносить корректировки и алгоритмизировать свою работу. Благодаря получению определенных аналитических данных, производилась оценка качественных и количественных показателей работы кардиологической службы. В результате выявления недостатков, планомерно вносились изменения по тактике ведения, обследования и лечения пациентов.

ПО «Мониторинг + [Регистр ХИБС]» позволяет осуществлять экспорт данных регистра в табличный редактор Microsoft Excel, что упрощает статистическую обработку. Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием критерия Стьюдента, достоверность различий чистоты наличия признаков в группах сравнения — непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 . Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

За время работы регистра ХИБС в Алтайском крае (с 2011-2015гг) в него внесены данные 12886 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС. Жители г. Барнаула составили — 4574 (35,5%), жители края — 8312 (64,5%, $p<0,01$). Средний возраст пациентов составил $65,1\pm 9,9$, женщины были старше, чем мужчины: $69,3\pm 9,6$, против $63\pm 9,3$ ($p=0,04$). Среди пациентов преобладали мужчины — 8611 человек, причем 3047 человек (35,4%) из них были трудоспособны. Женщины трудоспособного возраста составили — 638 человек (15%), что не противоречит имеющимся литературным данным [2, 3].

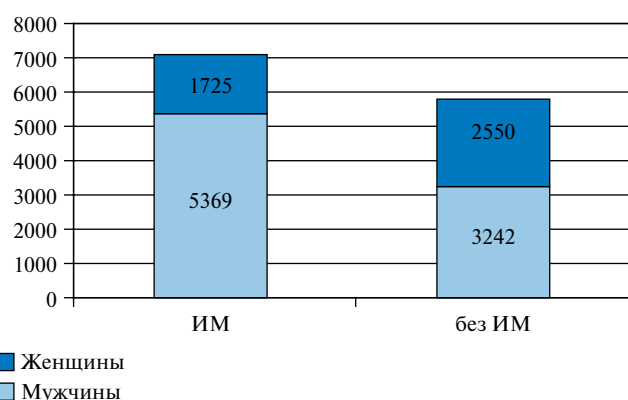


Рис. 1. Распространенность ХИБС с ИМ и без ИМ в анамнезе.

Распространенность факторов риска (ФР) ССЗ среди пациентов с ИБС в Алтайском крае представлена в таблице 1. Наличие таких ФР, как мужской пол, возраст (у мужчин старше 45 лет, у женщин старше 55 лет), наличие артериальной гипертонии (АГ), курения, избыточной массы тела/ожирения, дислипидемии и гипергликемии являются предикторами как самой ИБС, так и осложнений, связанных с ней [12-14].

Из представленных данных видно, что мужчин, страдающих ИБС, значительно больше, в этой категории значительно чаще встречаются такие факторы риска, как курение и гипертриглицеридемия. Артериальная гипертония, избыточная масса тела/ожирение, гиперхолестеринемия, наличие сахарного диабета или гипергликемия достоверно чаще встречаются у женщин.

По данным анамнеза (рис. 1), в регистре достоверно больше пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) — 7094 ($p<0,01$), чем без него. В основном

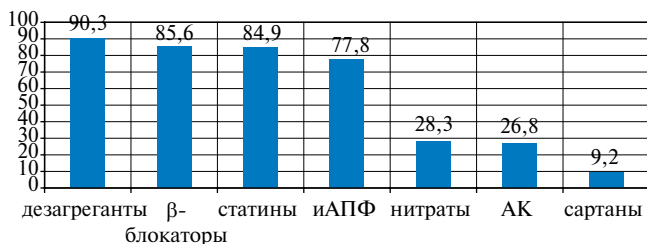


Рис. 2. Медикаментозная терапия у пациентов, внесенных в регистр ХИБС.

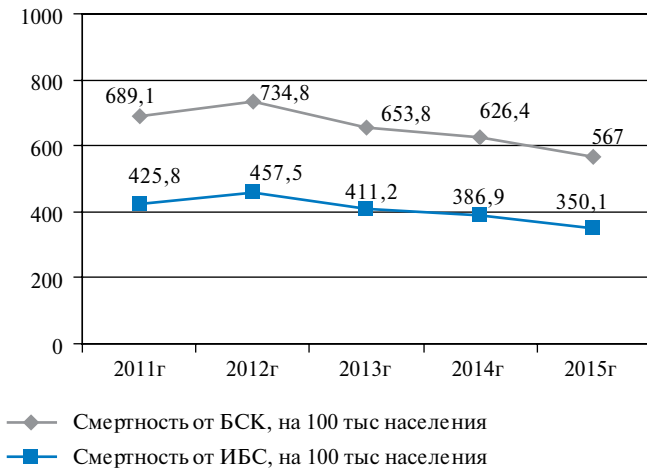


Рис. 3. Динамика показателей смертности от БСК и ИБС в Алтайском крае.

это мужчины — $n=5370$ (75,7%), против $n=1724$ (24,3%, $p<0,01$). Различия по гендерному признаку в выявлении ИБС острой и хронической форм, подтверждают имеющиеся литературные данные [12, 15, 16].

При своевременном мониторинге соблюдения стандартов лечения ИБС, этапности оказания специализированной кардиологической помощи пациентам с ИБС, возможно предупреждение развития обострений заболевания. Возможность регистра оценить преемственность этапов оказания плановой кардиологической помощи включает в себя анализ наличия и своевременности проводимых исследований на амбулаторном этапе, получаемого стационарного лечения и объемов обследования, в том числе в условиях специализированного учреждения — оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП).

Для обеспечения плановой кардиологической помощи, наряду с организацией регистра ХИБС, в крае были предприняты серьезные методические, кадровые и организационные мероприятия. А именно: открыты 9 межрайонных кардиологических кабинетов и 6 межрайонных кардиологических отделений в крупных населенных пунктах края, прошли специализированное кардиологическое обучение терапевты и врачи скорой медицинской помощи, в КГБУЗ Краевая клиническая больница увеличено количество кардиологических и кардиореанимационных

коек в два раза, открыто кардиохирургическое отделение. База регистра используется выездными бригадами в районы края, автопоездом “Здоровье”. Районными медицинскими организациями регистр ХИБС применяется для выявления и верификации диагноза ИБС в специализированных кардиологических учреждениях.

Объемы амбулаторной помощи кардиологическим больным за 5 лет выросли в 1,5 раза за счет ведения мониторинга и активного вызова пациентов с целью оценки динамики и течения различных форм ХИБС (заболевания). Объемы кардиохирургической помощи в крае, в том числе плановой, с 2011г по 2015г выросли в 1,8 раза. Оценка регистра в оказании ВМП по разделу “Сердечно-сосудистая хирургия” показала, что 6115 (47,4%) пациентов уже получили ВМП (из них — стентирование коронарных артерий всего — 3518 (57,5%); коронарное шунтирование — 1894 (31%); другие виды ВМП (протезирование клапанов и др.) — 703 (11,5%)). Стентирование на остром коронарном синдроме было проведено у 2162 (61,4%) пациентов, внесенных в регистр.

Объемы амбулаторной помощи кардиологическим больным увеличились в 1,5 раза за счет ведения мониторинга и активного вызова пациентов с целью оценки динамики и течения заболевания, организации выездных бригад в районы края, открытия межрайонных кардиологических кабинетов и отделений. Таким образом, не только увеличились объемы высокоспециализированной кардиологической помощи, но и её доступность жителям отдаленных районов Алтайского края.

Медикаментозная терапия у пациентов, внесенных в регистр ХИБС, представлена на рисунке 2. Дезагрегантную терапию получают 11634 (90,3%) пациентов, из них на двухкомпонентной терапии — 4529 (38,9%) пациентов после перенесенного ОКС или чрескожного коронарного вмешательства. Гиполипидемические препараты (статины) получают 10948 (84,9%) пациентов, β-блокаторы — 11038 (85,6%), ингибиторы АПФ — 10028 (77,8%), антагонисты кальция (АК) — 3459 (26,8%), блокаторы рецепторов к ангиотензину — $n=1192$ (9,2)%. Антиангинальная терапия в виде нитратов назначена 3643 (28,3%) пациентам, из них 2742 (75,3%) пациента получают препараты пролонгированного действия.

Соответственно, лечение больных соответствует принятым рекомендациям лечения больных различных форм ИБС и стандартам ведения данной категории пациентов [12, 14, 17, 18] и не уступает данным других регистров по оценке медикаментозной терапии у данной категории больных [5, 6].

Отдаленным результатом деятельности кардиологической службы Алтайского края за последние пять лет является снижение смертности от БСК на 18,6% и от ИБС на 18,7% (рис. 3) [3].

Заключение

Сформирован универсальный подход к созданию единой базы для больных, страдающих ИБС, что помогает отслеживать эпидемиологическую обстановку в районах края по заболеванию, стратифицировать факторы риска и проводить их коррекцию.

Регистр ХИБС позволяет провести анализ работы кардиологической службы, своевременно оценить недостатки и повлиять на качественные и количественные показатели работы. Так, за время работы объемы амбулаторной помощи кардиологическим больным выросли в 1,5 раза, объемы кардиохирургической помощи в 1,8 раза.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GY. The epidemic of cardiovascular diseases can be stopped by strengthening the prevention. *Preventive medicine*. 2009; 12; 6: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина*, 2009; 12; 6: 3-7).
- State report on the health status of the population of the Russian Federation in 2006. М.: GEOTAR-Media, 2007: 94p. Russian (Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2014 году. М.: GEOTAR-Media, 2007: 94с.).
- Altai regional medical information-analytical center. The health status of the population and activities of health of the Altai territory in 2014. Barnaul, 2015; 1: 15-6. Russian (Алтайский краевой медицинский информационно-аналитический центр. Состояние здоровья населения и деятельность здравоохранения Алтайского края в 2014 году. Барнаул 2015; 1: 15-6.).
- Main indicators of population health and health care in the Siberian Federal district in 2012. Collection of statistical and analytical materials. Ed. Strel'chenko O.V. The issue 12. Novosibirsk: ZAO IPP Ofset, 2013: 71p. (Основные показатели здоровья населения и здравоохранения сибирского федерального округа в 2012 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Под общ. Редакцией Стрельченко О.В. — Новосибирск: ЗАО ИПП "Офсет", 2013; Выпуск 12: 71).
- Shalnova SA, Oganov RG, Stieg FG, et al. Ischemic heart disease. Modern reality according to the world register CLARIFY. *Cardiology*. 2013; 8: 28-33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013; 8: 28-33).
- Bojcov SA, Jakushin SS, Martsevich SY, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RAQUAZA): main tasks, experience in the establishment and first results. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013; 9(1): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(1): 4-14).
- Bojcov SA, Lukjanov MM, Jakushin SS, et al. Outpatient register of RAQUAZA: data from prospective surveillance, risk assessment and outcomes in patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 1: 53-62. Russian (Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 1: 53-62).
- Tolpygina SN, Martsevich SY, Hoffman EA, et al. Experience the register to assess outcomes chronic flowing of coronary heart disease: the study, "PROGNOSIS of coronary artery disease". *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(1): 32-9. Russian (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А. и др. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование "ПРОГНОЗ ИБС". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(1): 32-9).
- Dovgalevsky PY, Oshchepkova EV, Posnenkova OM, et al. Russian register of chronic cardiovascular diseases. Organization and results 2014. Special issue of the journal *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(March): 67-8. Russian (Довгалецкий П.Я., Ощепкова Е.В., Посненкова О.М. и др. Российский регистр хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Организация и результаты 2014 года. Специальный выпуск журнала *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(март): 67-8).
- Elykomov VA, Efremuhkina AA, Nomokonova EA, et al. Innovative technologies in the organization are equally accessible high-tech cardiac care to residents of an agricultural region — the Altai region. *Problems of clinical medicine*. 2013; 1(30): 10-6. Russian (Елькомов В.А., Ефремушкина А.А., Номоконова Е.А. и др. Инновационные технологии в организации равнодоступной высокотехнологичной кардиологической помощи жителям аграрного региона — Алтайского края. *Проблемы клинической медицины* 2013; 1 (30): 10-16).
- Nomokonova EA, Elykomov VA, Efremuhkina AA. First results of the introduction of the register of chronic ischemic heart diseases in Altai region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 1: 63-9. Russian (Номоконова Е.А., Елькомов В.А., Ефремушкина А.А. Первые результаты внедрения регистра хронической ишемической болезни сердца в Алтайском крае. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 1: 63-9).
- Belenkov JuN, Oganov RG. *Cardiology: National manual*. М.: GJEOTAR-Media, 2008: 1290p. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. *Кардиология: Национальное руководство*. М.: GEOTAR-Media 2008; 1290с.).
- National guidelines developed by the Committee of experts of the Russian scientific society of cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. Suppl. 2. 2011. 10 (6): 6-64. Russian (Национальные рекомендации, разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскулярная профилактика*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2011; 10(6): 6-64).
- Working group on treatment of stable coronary heart disease of the European society of cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 7(111): 44-50. Russian (Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7 (111): 44-50).
- Aronov DM, Lupanov VP. Secondary prevention of chronic coronary heart disease. *Physician in charge*. 2004; 7: 66-70. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. *Лечащий врач* 2004; 07: 66-70).
- Dimov AS, Maksimov NI. The rationale of the system approach in the prevention of sudden cardiac death as a possible way of solving the problem of high mortality in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013. 12 (2): 98-104. Russian (Димов А.С., Максимов Н.И. К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России. Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(2): 98-104).
- Komarov AL. Recommendations for antithrombotic therapy in percutaneous interventions on coronary arteries. *Atherothrombosis*. 2010(4); 4: 87-95. Russian (Комаров А.Л. Рекомендации по антитромботической терапии при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях. *Атеротромбоз*. 2010(4); 4: 87-95).
- Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention/ Stenting A Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association [EHRA] and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI]. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13-28.

Лечение больных ИБС в крае осуществляется согласно принятым рекомендациям лечения больных и стандартам ведения данной категории пациентов и не уступает данным других исследований по оценке медикаментозной терапии у этой категории больных.

Необходимо развивать и совершенствовать данную систему мониторинга во всех ЛПУ края для увеличения равнодоступности специализированной, в том числе высокотехнологичной, кардиологической помощи больным на территории Алтайского края. Одним из главных показателей работы здравоохранения края является пятилетнее снижение смертности от БСК на 18,6%.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Драпкина О. М.¹, Шепель Р. Н.¹, Деева Т. А.²

Цель. Изучить уровень галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом (МС), в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), для определения значимости этого маркера фиброза при МС.

Материал и методы. Обследовано 43 пациента с МС, из них 37 с признаками ИБС, а также 33 пациента без МС сопоставимого возраста, среди которых ИБС диагностирована у 17 человек. Средний возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил $62,7 \pm 10,3$ лет, в группе контроля (без МС) — $60 \pm 14,7$ лет. Уровень галектина-3 в сыворотке крови определялся иммуноферментным анализом с помощью наборов "Platinum ELISA".

Результаты. Средний уровень галектина-3 в группе МС оказался достоверно выше и составил $1,89 \pm 1,71$ нг/мл, по сравнению с группой без МС — $1,03 \pm 0,22$ нг/мл ($p=0,006$). Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем галектина-3 и функциональным классом ИБС по NYHA ($r=0,346$, $p=0,012$): при отсутствии признаков ИБС уровень галектина-3 составил $1,05 \pm 0,26$ нг/мл; при ИБС 1 функциональный класс (ФК) — $1,06 \pm 0,18$ нг/мл; 2 ФК — $1,7 \pm 1,59$ нг/мл; 3 ФК — $2,15 \pm 1,85$ нг/мл.

Заключение. Уровень маркера фиброза галектина-3 у больных с МС выше, чем у пациентов без МС, а у больных с МС в сочетании с ИБС выше, чем у пациентов без данной патологии. Выявление у больных с МС и ИБС повышенного уровня галектина-3 может свидетельствовать о выраженности фиброза миокарда, помогая в оценке прогноза больных.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 30–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-30-36>

Ключевые слова: галектин-3, маркер фиброза, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Шепель Р. Н.* — м.н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения, Деева Т. А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

r.n.shepel@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ЗС — задняя стенка сердца, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МС — метаболический синдром, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОБ — окружность бедер, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ЭЖ — эпикардиальный жир, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 11.03.2016

Рецензия получена 23.03.2016

Принята к публикации 30.03.2016

GALECTIN-3 LEVEL IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND CORONARY HEART DISEASE

Drapkina O. M.¹, Shepel R. N.¹, Deeva T. A.²

Aim. To assess the level of galectin-3 in blood serum of patients with metabolic syndrome (MS), including comorbidity with coronary heart disease (CHD), for evaluation of its significance as fibrosis marker in MS.

Material and methods. Totally, 43 MS patients studied with CHD signs, and 33 patients non-MS of comparable age, of those CHD was diagnosed in 17. Mean age in MS group was $62,7 \pm 10,3$ y.o. at baseline, in controls (non-MS) — $60 \pm 14,7$ y.o. Galectin-3 level was measured via immune-enzyme assay on "Platinum ELISA".

Results. Mean level of galectin-3 in MS group was significantly higher and reached $1,89 \pm 1,71$ ng/mL, comparing to non-MS group — $1,03 \pm 0,22$ ng/mL ($p=0,006$). There were positive correlations of galectin-3 and CHD functional class by NYHA ($r=0,346$, $p=0,012$): in absence of CHD signs galectin-3 level was $1,05 \pm 0,26$ ng/mL; in CHD of 1 functional class (FC) — $1,06 \pm 0,18$ ng/mL; 2 FC — $1,7 \pm 1,59$ ng/mL; 3 FC — $2,15 \pm 1,85$ ng/mL.

Conclusion. The level of fibrosis marker galectin-3 are higher in MS patients than in non-MS, and in MS+CHD is higher than in those without this pathology. Finding of high level of galectin-3 in MS and CHD patients might witness on the severity of myocardial fibrosis, supporting prognosis.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 30–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-30-36>

Key words: galectin-3, fibrosis marker, coronary heart disease, metabolic syndrome.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смертности в Российской Федерации. Согласно последним данным, на долю смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 46,8%, что мотивирует ученых и клини-

цистов к поиску новых и совершенствованию имеющихся методов ранней диагностики и эффективного лечения различных форм этой патологии [1].

В то же время, все чаще обсуждается проблема метаболического синдрома (МС) и его влияния при полиморбидной патологии. Эксперты Всемирной

организации здравоохранения охарактеризовали МС как “пандемию XXI века”. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ) [2]. Распространённость МС в мире составляет от 20 до 40%, что позволяет расценивать проблему не только как медицинскую, но и как социальную [2]. По результатам многочисленных исследований удалось установить, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у пациентов с МС значительно выше по сравнению с лицами без данной патологии [3]. В частности, смертность от ИБС у пациентов с МС на 40% выше, чем без него. В связи с этим, все более актуальным становится вопрос ранней диагностики метаболического синдрома и сочетанных с ним заболеваний.

В последнее время большим интересом в этой сфере пользуется галектин-3 — один из новых, широко изучаемых биомаркеров, отражающий важные патофизиологические процессы — воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда. Так, в проспективном когортном исследовании с участием 1013 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, страдающих ИБС, галектин-3 показал себя как сильный независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности [4]. Подобная зависимость прослеживалась в исследовании под руководством Lisowska (2016), в котором галектин-3 показал себя независимым фактором риска возникновения ИБС [5]. Вместе с тем, в ряде исследований установлено повышение уровня галектина-3 у пациентов с ожирением [6], с предиабетом и диабетом [7], а также у пациентов с фибрилляцией предсердий и МС [8].

Исходя из этого, целью нашего исследования было измерение уровня галектина-3 у пациентов с МС, в том числе с ИБС, и определение значимости данного маркера фиброза при МС.

Материал и методы

В исследование было включено 76 пациентов, которые на основе клинических, лабораторных и инструментальных показателей были сформированы в две группы: основная группа — пациенты с МС (n=43) и контрольная группа — пациенты без МС (n=33). Средний возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил $62,7 \pm 10,3$ лет, в группе контроля (без МС) — $60 \pm 14,7$ лет.

Для включения пациентов в группу МС использовались основные критерии Международной Федерации по сахарному диабету (IDF — International Diabetes Federation), 2005г [9]:

Основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- повышенный уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- пониженный уровень ХС ЛПВП ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин);
- АГ (уровень систолического АД > 130 мм рт.ст. или уровень диастолического АД > 85 мм рт.ст.);
- повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2 типа (кроме того, использовался тест с нагрузочной пробой, для выявления нарушения толерантности к глюкозе, НТГ).

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Наличие ИБС подтверждалось медицинской документацией и/или электрокардиографическими критериями перенесенного ранее инфаркта миокарда (ИМ) или миокардиальной ишемии и верифицировалось данными велоэргометрической пробы. Пробу считали положительной при появлении приступа стенокардии и/или характерных электрокардиографических признаков ишемии миокарда: горизонтального или косонисходящего снижения сегмента ST не менее 0,1 мВ, косовосходящего снижения сегмента ST не менее 0,2 мВ с продолжительностью смещения от точки j не менее 0,08 с. Всем пациентам проведено суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ).

Критерии не включения в исследование:

- а) хирургическое вмешательство давностью менее 6 месяцев, в том числе, аорто-коронарное шунтирование, ангиопластика;
- б) недавно перенесенные ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- в) тяжелая неконтролируемая АГ;
- г) врожденные и приобретенные пороки сердца;
- д) постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий;
- е) выраженная почечная недостаточность, печеночная недостаточность;
- ж) вторичные заболевания печени, приводящие к стеатозу печени (в том числе, генетические);
- з) аутоиммунные заболевания или наличие аутоиммунных маркеров;
- и) злокачественные новообразования любой локализации, в том числе, гепатоцеллюлярная карцинома;
- к) заболевания системы крови; острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, беременность, СД 1 типа, декомпенсация СД 2 типа, любые системные заболевания;
- л) психиатрические заболевания;
- м) нестабильное эндокринное заболевание (гипотиреоз, тиреотоксикоз), а также прием глюкокортикоидов;
- н) злоупотребление алкоголем (критериями исключения служили анамнез употребления алко-

голя (более 20 г в сутки для мужчин и 10 г в сутки для женщин), стигмы употребления алкоголя, биохимические маркеры употребления алкоголя, а также при необходимости проводилось общение с родственниками пациента).

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследование, в том числе, исследование уровня галектина-3. Кровь для гормонального исследования получали из локтевой вены натощак. Уровень галектина-3 в сыворотке крови определялся иммуноферментным анализом с помощью наборов “Platinum ELISA” фирмы eBioscience (Австрия).

Всем пациентам проведена ЭКГ в 12 отведениях с целью исключения признаков ишемии миокарда, определения признаков гипертрофии миокарда, рубцовых изменений, диагностики нарушений ритма и проводимости, ЭКГ-признаков электролитных расстройств и медикаментозного влияния.

Оценка диастолической функции и гемодинамики сердца проводилась с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), доплеровской ЭХОКГ, тканевого доплеровского исследования (аппарат Acuson Sequoia 512 с использованием секторного датчика 3V2Cs). На первом этапе ЭхоКГ проводились стандартные измерения: толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) сердца; массы миокарда, толщины слоя эпикардального жира (ЭЖ); конечного систолического и диастолического объема (КСО и КДО) и размеров левого желудочка (ЛЖ); фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ); ударного объема ЛЖ; размеров правого желудочка (ПЖ); систолического и диастолического давления в легочной артерии (СДЛА и ДДЛА); размеров и объема левого предсердия (ЛП), объема ЛЖ; размеров правого предсердия (ПП); размера дуги и корня аорты. Исследовалось состояние клапанного аппарата и перикарда. У всех пациентов исключалось наличие врожденных пороков сердца, дефекты перегородок сердца. Проводилась оценка зон гипокинеза. Особое внимание уделялось оценке диастолической функции. Показатели диастолической функции ЛЖ изучались с помощью доплеровского ЭхоКГ исследования в импульсном режиме по скорости трансмитрального диастолического потока крови. Регистрировали следующие показатели: максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (диастолу предсердий) (Е, м/сек); максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего наполнения (систолю предсердий) (А, м/сек); рассчитывали их соотношение (Е/А), максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ (Е') и максимальную скорость движения митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу (е').

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) диагностировалась при индексе массы миокарда левого желудочка $>134 \text{ г/м}^2$ для мужчин и 110 г/м^2 — для женщин, индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к росту в степени.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обработка данных проводилась с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и статистической программы “SPSS 17.0” для персонального компьютера, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Описательная статистика использовалась для характеристики результатов исследования. Исходные количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения (М) $\pm$ среднее квадратичное отклонение (SD) или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25-75 процентиль при распределении, существенно отличном от нормального. Сравнение частоты встречаемости бинарных признаков проведено с помощью критерия “хи-квадрат” или в точном решении Фишера. Средние ранги сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе взаимосвязи признаков пользовались методом анализа корреляций Пирсона (при распределении, близком к нормальному) или Спирмена (в противоположном случае).

Результаты

Из 76 человек, включенных в исследование, 61,8% пациентов составили лица женского пола (25 — в основной и 22 — в контрольной группах), а 38,2% — мужского (18 — в группе МС и 11 — в контрольной группе, соответственно). Статистически значимые различия между больными двух групп по возрастному и половому составу (табл. 1), а также сопутствующей патологии, отсутствовали, что свидетельствовало об однородности выборки и делало оправданным дальнейший статистический анализ групп.

Абдоминальное ожирение установлено на основании вышеперечисленных критериев IDF (2005) [9], а также отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), превышающее значение 0,80 у женщин или 0,95 у мужчин. Таким образом, среди женщин и мужчин в группе пациентов с МС абдоминальное ожирение

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Параметры	Группа с МС, n=43	Группа без МС, n=33	p
Средний возраст, годы	62,7±10,3	60±14,7	p=0,36
Пол	М:Ж=41,9%:58,1%	М:Ж=33,3%:66,7%	p=0,49
Сравнение антропометрических параметров			
ИМТ, кг/м ²	33,71±6,5	23,88±2,44	p<0,001
Объем талии, кг/м ²	107,9±14,4	81,7±10,8	p<0,001
ОТ/ОБ	0,97±0,08	0,83±0,07	p<0,001
Ожирение, степень (критерии ВОЗ, 1997)	Избыточная масса тела — 27,9% 1 ст. — 32,6% 2 ст. — 20,9% 3 ст. — 18,6%	Избыточная масса тела — 24,2%	p<0,001
Сравнение по данным анамнеза и характеристикам работы сердечно-сосудистой системы			
САД, мм рт.ст.	182±11,1	152±29,7	p<0,001
ДАД, мм рт.ст.	102,3±6,6	90±14,8	p<0,001
Курение	16,3%	3%	p=0,064
Длительность анамнеза по АГ, годы	17,4±9,8	12,03±11,42	p=0,030
Степень АГ	1 ст. — 2,3% 2 ст. — 21% 3 ст. — 76,7%	1 ст. — 0% 2 ст. — 24,2% 3 ст. — 42,4%	p<0,001
ХСН, класс по NYHA	1 ФК — 0% 2 ФК — 55,8% 3 ФК — 25,6%	1 ФК — 3% 2 ФК — 48,5% 3 ФК — 0%	p=0,002
ИБС, стенокардия напряжения, функциональный класс	1 ФК — 4,7% 2 ФК — 69,8% 3 ФК — 9,3%	1 ФК — 3% 2 ФК — 51,5% 3 ФК — 0%	p=0,021
ОНМК в анамнезе	7,0%	6,1%	p=0,625
ИМ в анамнезе	32,6%	6,1%	p=0,004

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2

Сравнительные характеристики по данным ЭхоКГ и доплерографии в группах пациентов с МС и без МС

Показатели	Группа с МС, n=43	Группа без МС, n=33	p
КДР ЛЖ, см	5,14±0,58	4,7±0,45	p=0,001
КСР ЛЖ, см	3,4±0,64	3,0±0,39	p=0,001
КДР ПЖ, см	2,84±0,41	2,61±0,34	p=0,012
Размер ЛП, см	3,72±0,58	3,35±0,45	p=0,004
ГЛЖ	74,4%	30,4%	p=0,001
МЖП, см	1,17±0,16	0,98±0,14	p<0,001
ЗСЛЖ, см	1,11±0,12	0,96±0,12	p<0,001
ФВЛЖ, %	57,7±9,2	63±6,4	p=0,006
Диаметр корня аорты, мм	3,0±0,4	3,33±0,47	p=0,010
ЭЖ, мм	4,67±1,72	2,66±1,15	p<0,001
Е, мс	0,61±0,18	0,66±0,19	p=0,222
А, мс	0,75±0,23	0,64±0,17	p=0,026
Е/А	0,93±0,69	1,05±0,34	p=0,348
Е' /e'	3,4±2,45	2,67±1,48	p=0,137
ДД ЛЖ	88,4%	45,5%	p<0,001
Признаки атеросклероза аорты	41,9%	12,1%	p=0,004

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭЖ — эпикардиальный жир.

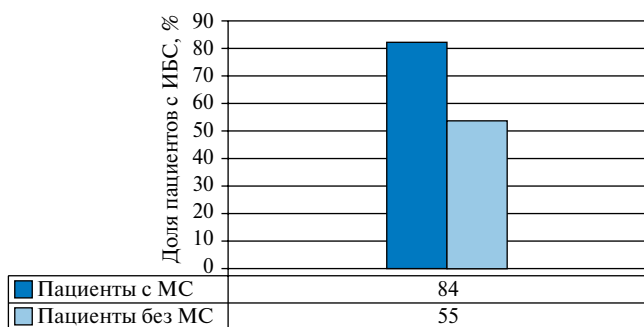


Рис. 1. Частота ИБС в двух группах (ДИ 95%, $p=0,006$).

встречалось у всех 43 участников (100%), а в группе контроля в 27,3% случаев.

Средний индекс массы тела (ИМТ) составлял $33,7 \pm 6,5$ кг/м² у больных с МС и $23,9 \pm 2,5$ кг/м² — у больных без МС. Обнаружены корреляционные связи между ИМТ и: наличием АГ ($r=0,417$), нарушением толерантности к глюкозе ($r=0,253$), СД 2 типа ($r=0,547$), признаками диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) ($r=0,392$), ГЛЖ ($r=0,497$), ИБС ($r=0,369$), толщиной ЭЖ ($r=0,864$), фракцией фиброза миокарда ($r=0,521$). Также достоверные корреляционные связи выявлены между соотношением ОТ/ОБ и наличием: АГ ($r=0,499$), НТГ ($r=0,383$), СД 2 типа ($r=0,248$), признаками ДД ЛЖ ($r=0,339$), ГЛЖ ($r=0,314$), ИБС ($r=0,337$), толщиной ЭЖ ($r=0,424$), фракцией фиброза миокарда ($r=0,452$).

Выявлены достоверные различия в двух группах по частоте сопутствующих патологий. Так, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь выявлена у 44,2% пациентов с МС против 12,1% пациентов в группе контроля ($p<0,001$). Хроническая обструктивная болезнь легких или хронический бронхит выявлены у 18,6% пациентов группы с МС, без МС — у 3% больных ($p=0,038$). Не получено достоверных различий в двух группах по наличию синдрома обструктивного апноэ (в группе пациентов с МС данный синдром выявлен анамнестически у 4 человек (9,3%) и не выявлен в группе без МС ($p=0,096$) и по наличию признаков дисциркуляторной энцефалопатии (37,2% — в группе с МС и 18,2% — без МС), $p=0,058$.

При проведении тканевого доплеровского исследования и ЭхоОКГ удалось получить следующие данные (табл. 2). Согласно полученным результатам, пациенты двух групп имели достоверные отличия по: размерам сердца, наличию признаков гипертрофии миокарда ЛЖ разной степени выраженности, по данным ФВЛЖ, толщине МЖП и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), диаметру корня аорты и признакам ее атеросклеротического поражения, толщине слоя ЭЖ. Таким образом, ГМЛЖ, увеличение размеров сердца, МЖП, ЗСЛЖ, толщины ЭЖ, снижение ФВЛЖ, а также Эхо-признаки атеросклероза аорты досто-

верно чаще встречались в группе пациентов с МС по сравнению с группой без МС ($p<0,05$).

При анализе данных лабораторного обследования гиперхолестеринемия (дислипидемия) (уровень общего холестерина (ХС) выше 5,0 ммоль/л) наблюдалась у 83,7% (36 человек) группы с МС и у 78,8% (26 человек) в группе контроля, различия статистически недостоверны, $p=0,282$ (табл. 2). Средний уровень общего холестерина в группе пациентов с МС — $6,42 \pm 1,27$ ммоль/л, в группе без МС — $6,05 \pm 1,16$ ммоль/л, полученные результаты недостоверны ($p=0,194$). Однако надо отметить, что 81,4% пациентов основной группы принимали статины до включения в исследование в средней дозировке 15 мг, тогда как в группе сравнения статины до госпитализации принимали 51,5% ($p=0,006$). При оценке липидного спектра отмечается достоверное увеличение уровня: 1) триацилглицеридов (среднее значение $1,57 \pm 0,95$ ммоль/л) в группе МС, по сравнению с $1,12 \pm 0,52$ ммоль/л в группе контроля ($p=0,017$), 2) ЛПОНП — $0,35 \pm 0,25$ ммоль/л в группе МС и $0,25 \pm 0,1$ ммоль/л в группе контроля ($p=0,042$), 3) уровня ЛПНП ($4,6 \pm 1,16$ ммоль/л) в группе МС, в группе контроля $3,6 \pm 1,02$ ммоль/л ($p<0,001$) и достоверное снижение уровня ЛПВП $1,09 \pm 0,24$ ммоль/л в группе пациентов с МС, по сравнению с группой без МС ($1,47 \pm 0,28$ ммоль/л) ($p<0,001$). Коэффициент атерогенности в группе МС составил $4,96 \pm 1,16$ ммоль/л по сравнению с $3,35 \pm 1,06$ ммоль/л в группе контроля ($p<0,001$). Средний уровень глюкозы достоверно оказался выше в группе пациентов с МС — $6,59 \pm 1,64$ ммоль/л по сравнению с $5,05 \pm 0,6$ ммоль/л в группе без МС ($p<0,001$).

Таким образом, у пациентов с МС гиперхолестеринемия и дислипидемия обусловлены более неблагоприятным качественным изменением состава липопротеидов, а именно гипертриглицеридемией, повышением концентрации ЛПОНП, увеличением количества атерогенных ЛПНП, снижением уровня ЛПВП (и как следствие, повышением коэффициента атерогенности), что служит сильным предиктором развития атеросклероза и основанием для сердечно-сосудистых катастроф.

У больных из группы МС выявлена более частая отягощенная наследственность по заболеваниям, входящим в критерии МС по сравнению с контрольной группой: 1) по АГ (74,4% в сравнении с 36,4%), 2) по ожирению (у 65,1% против 9%), 3) по дислипидемии, ранней ИБС и /или нарушению мозгового кровообращения (у 48,8% против 15,1%), 4) по СД 2 типа (18,6% против 3%), 5) по желчнокаменной болезни (30,2% против 9%). Для всех вышеуказанных различий между группами достигнут уровень статистической достоверности, $p<0,05$.

В основной группе достоверно чаще встречались ССЗ (табл. 1). Так, ИБС диагностирована у 84% против 55% в группе контроля, $p<0,05$ (рис. 1).

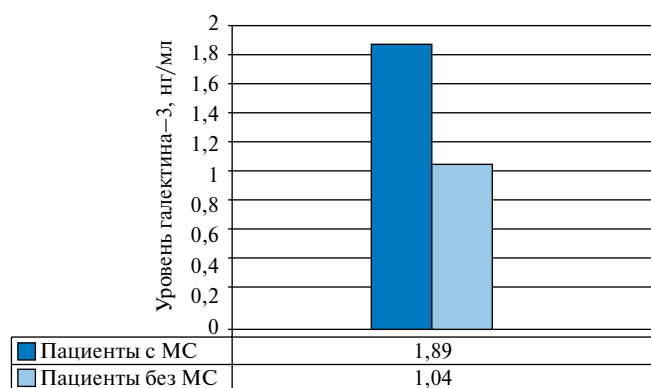


Рис. 2. Средний уровень галектина-3 у пациентов с МС и в контрольной группе (ДИ 95%, $p=0,006$).

Кроме того, в группе пациентов с МС достоверно чаще встречались более высокие ФК ИБС (табл. 1).

Средний уровень галектина-3 в группе МС оказался достоверно выше и составил $1,89 \pm 1,71$ нг/мл, по сравнению с группой без МС — $1,03 \pm 0,22$ нг/мл, $p=0,006$ (рис. 2). В группе контроля максимальное значение уровня галектина-3 составило 1,5 нг/мл, в то время как в группе пациентов с МС у 27% пациентов значение галектина-3 превышало 3 нг/мл (максимальные значения составили 8,5 нг/мл).

Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем галектина-3 и ФК ИБС по NYHA ($r=0,346$, $p=0,012$): при отсутствии признаков ИБС уровень галектина-3 составил $1,05 \pm 0,26$ нг/мл; при ИБС 1 ФК — $1,06 \pm 0,18$ нг/мл; 2 ФК — $1,7 \pm 1,59$ нг/мл; 3 ФК — $2,15 \pm 1,85$ нг/мл (рис. 3).

Взаимосвязи между средним уровнем галектина-3 и возрастом больных, ИМТ, степенью ожирения, основными клиническими проявлениями сердечной недостаточности, длительностью анамнеза сердечной недостаточности, сопутствующей патологией, ФВЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ, основными лабораторными показателями, ЭКГ параметрами, уровнем креатинина крови и патологией почек (в исследовании отсутствовали пациенты с выраженной почечной дисфункцией) не выявлено.

Обсуждение

В последние десятилетия неуклонно растет число людей, страдающих ожирением и МС, следовательно, растет и количество ассоциированных с ним заболеваний, среди которых особого внимания заслуживает ИБС. При ожирении общим для многих заболеваний служит хроническое воспаление, которое часто заканчивается развитием фиброза тканей. Важной предпосылкой эффективности лечения таких заболеваний служит ранняя диагностика фиброза, до возникновения тяжелых, необратимых процессов. В настоящее время особый интерес для изучения

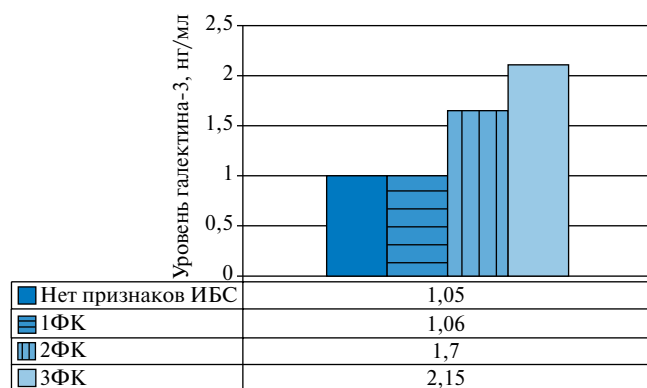


Рис. 3. Уровень галектина-3 в зависимости от функционального класса (ФК) ИБС (по NYHA), ДИ 95%, между отсутствием признаков ИБС 1ФК и 2-3 ФК ИБС достоверные отличия, $p<0,05$.

представляют доступные, точные и экономически выгодные методы оценки фиброза. Галектин-3 является одним из таких маркеров в перспективе.

В проведенном нами исследовании средний уровень галектина-3 в группе пациентов с МС оказался достоверно выше по сравнению с группой без МС ($1,89 \pm 1,71$ нг/мл против $1,03 \pm 0,22$ нг/мл, $p=0,006$), что согласуется с результатами других клинических исследований, доступных в настоящее время [6-8].

Обнаружено, что галектин-3 оказывает влияние на миокардиальный фиброз и, по данным литературы, его уровень повышается при ССЗ. В нашем исследовании установлена связь между уровнем галектина-3 и ФК ИБС по NYHA ($r=0,35$, $p<0,05$). Прослеживается тенденция, что с увеличением ФК ИБС повышается уровень галектина-3 ($p<0,05$). Продемонстрировано, что с возрастанием концентрации галектина-3 повышается фракция фиброза МЖП ($r=0,24$), что может свидетельствовать об участии галектина-3 в развитии фиброза миокарда.

Таким образом, в нашей работе выявлены корреляционные связи между уровнем галектина-3, с одной стороны, и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ГЛЖ, ИБС), с другой. Более высокий показатель уровня галектина-3 у всех пациентов из группы МС можно расценивать как свидетельство более выраженного фиброза сердца и печени у данной группы пациентов.

Галектин-3 может быть перспективной молекулой для оценки состояния и прогноза заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с МС.

Заключение

Уровень маркера фиброза галектина-3 у больных с МС выше, чем у пациентов без МС, а у больных с МС в сочетании с ИБС выше, чем у пациентов без данного заболевания. Выявление у больных с МС повышенного уровня галектина-3 может свидетельствовать о выраженности фиброза миокарда, помогая в оценке прогноза больных.

Литература

1. Oganov RG, Mamedov MN. National clinical guidelines Russian Scientific Society of Cardiology. M: MEDI Expo 2009; p.392. Russian (Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М: МЕДИ Экспо, 2009; с.392).
2. Recommendations Project Experts of the Russian Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the third revision of 2013. www.scardio.ru/content/Guidelines/projectrecomMS.doc (10 March 2016).
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
4. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, et al. Galectin-3 Predicts Long-Term Cardiovascular Death in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2015; 35: 725-32.
5. Lisowska A, Knapp M, Tyćńska A, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2016; 246: 309-17.
6. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Serum Galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1404-11.
7. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *Journal of Endocrinological Investigation* 2014; 38(5): 1-7.
8. Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. Galectin-3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. *Arterial Hypertension* 2014; 5: 49-83. Russian (Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е., и др. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. *Артериальная гипертензия* 2014; 5: 49-83).
9. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The Metabolic Syndrome — A new worldwide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Архипов О. Г.¹, Сумин А. Н.²

Цель. Оценка встречаемости диастолической дисфункции правого желудочка (ДДПЖ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и факторов, ассоциированных с ее выявлением.

Материал и методы. В исследование было включено 691 больных ИБС (412 мужчин) в возрасте от 36 до 85 лет (средний возраст 61,0 (56,0-67) лет). Больные были разделены на 2 группы: группа пациентов с сохраненной диастолической функцией ПЖ (n=478), с ДДПЖ (n=199). Всем исследуемым проводили эхокардиографию с исследованием диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ПЖ в режимах импульсно-волновой доплерометрии атрио-вентрикулярных потоков, спектральной тканевой доплерометрии кольца митрального и трикуспидального клапана и цветного-M-модального сканирования.

Результаты. Встречаемость диастолической дисфункции ПЖ у больных ИБС составила 29%. Наиболее значимым было снижение данных скорости распространения трикуспидального потока во 2-й группе, которая была на 22% ниже, чем в 1-й группе (p<0,0001). Из данных диастолической части спектра движения кольца трикуспидального клапана наблюдалось значимое снижение скорости его раннего диастолического движения e'_t у пациентов с ДДПЖ на 16% (Z=4,5; p<0,0001). Отношение e'_t/a'_t значимо снижалось во 2-й группе (p=0,001). Отношение E_t/e'_t поднималось значимо только во 2-й группе на 14% (p=0,001).

Независимыми факторами, ассоциированными с наличием ДДПЖ были возраст (p=0,02), наличие сахарного диабета (p=0,021), клинические проявления стенокардии напряжения III функционального класса (p=0,00011), снижение фракции выброса ЛЖ (p<0,0001) и наличие диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) (p<0,0001 и p=0,0069 при использовании разных показателей).

Заключение. ДДПЖ выявлена у 29% больных ИБС, обследованных амбулаторно. С ДДПЖ были ассоциированы возраст, наличие сахарного диабета, стенокардии напряжения III функционального класса, снижение фракции выброса ЛЖ и наличие ДДЛЖ. В оценке ДДПЖ целесообразно использовать

комплексный подход с использованием показателей распространения внутрижелудочковых потоков.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 37–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-37-45>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка.

¹ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ "Топаз", Мыски, Кемеровская область;

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Архипов О. Г. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sumian@kemcardio.ru; an_sumin@mail.ru

ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КСО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 23.03.2016

Рецензия получена 29.03.2016

Принята к публикации 05.04.2016

DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE RIGHT VENTRICLE IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS

Arhipov O. G.¹, Sumin A. N.²

Aim. Evaluation of the prevalence of the right ventricle diastolic dysfunction (RVDD) in coronary heart disease patients (CHD), and factors associated with its diagnostics.

Material and methods. Totally, 691 CHD patient included (412 males) at the age 36-85 y.o. (mean age 61,0 y.o.). Patients were selected to 2 groups: with saved diastolic RV function (n=478) and with RVDD (n=199). All participants underwent echocardiography with diastolic function assessment of the left ventricle (LV) and RV in impulse-wave dopplerometry of atrioventricular flows, spectral tissue Doppler of the mitral and tricuspid anuli, and color-M-modal scan.

Results. The prevalence of diastolic dysfunction of RV in CHD patients was 29%. Most significant was the decline of velocity of tricuspid flow in group 2, being 22% lower than group 1 (p<0,0001). From the diastolic part of spectrum of tricuspid anulus there was significant decrease of the velocity of its early diastolic motion e'_t in RVDD patients by 16% (Z=4,5; p<0,0001). Relation e'_t/a'_t significantly decreased in group 2 (p=0,001). Relation E_t/e'_t increased significantly only in group 2, by 14% (p=0,001). The independent factors associated with RVDD were age (p=0,02), diabetes (p=0,021), clinical picture of angina III functional class (p=0,00011), decrease of LV

ejection fraction (p<0,0001) and diastolic dysfunction of LV (LVDD) (p<0,0001 and p=0,0069 with different parameters).

Conclusion. RVDD was found in 29% CHD patients, investigated outpatient. With RVDD there was association of age, diabetes, angina III class, decreased LV ejection fraction and LVDD. In RVDD assessment it is purposeful to apply complex approach with the parameters of intraventricular currents.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 37–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-37-45>

Key words: coronary heart disease, diastolic dysfunction of the right ventricle.

¹Center for Rehabilitation of SIF RF "Topaz", Myski, Kemerovskaya Region;

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) традиционно основное внимание уделяется патологии левого желудочка (ЛЖ), заметно меньше — поражению правого желудочка (ПЖ). Это вполне объяснимо — именно поражение левых отделов сердца при

ИБС ведет, в конечном счете, к их ремоделированию, дилатации и развитию сердечной недостаточности (СН). Тем не менее, в исследованиях последних лет показано, что одной из ведущих причин дисфункции ПЖ являются ИБС, ишемия и инфаркт миокарда

(ИМ) ПЖ. Так, среди больных ИБС патология ПЖ встречается у 41,1% больных с нижним ИМ, является предиктором смертности в поздние сроки после перенесенного ИМ, ассоциирована с развитием повторных ИМ и тромбозов стентов [1]. В целом, правожелудочковая дисфункция — один из самых мощных независимых предикторов исхода после ИМ, даже в отсутствие ИМ ПЖ [2], потому имеет смысл выявлять данную патологию как можно раньше. В этом плане привлекательно выглядит оценка диастолической функции ПЖ, которая, с одной стороны, является маркером ранней или скрытой дисфункции ПЖ [3, 4], а с другой, также имеет независимое прогностическое значение [2].

Однако в связи с относительно малой изученностью патологии правых отделов сердца, а также существующими техническими сложностями в оценке их состояния до сих пор продолжают поиски оптимального набора показателей, характеризующих функциональное состояние ПЖ. Подчеркивается необходимость комплексной оценки показателей диастолической дисфункции ПЖ [2, 5, 6]. Внимание исследователей привлекают не только размеры правых полостей сердца или характеристики движения их структур [2], но особенности распространения потоков наполнения [5, 6]. Это и послужило основанием для настоящего исследования, целью которого было изучить частоту наличия диастолической дисфункции ПЖ (ДДПЖ) у больных ИБС и факторы, ассоциированные с ее выявлением.

Материал и методы

В исследование было включено 691 больных ИБС (412 мужчин, средний возраст 62 [57-67] года), проходивших эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) в кабинете ультразвуковой диагностики.

Наличие ИБС было подтверждено данными коронароангиографии (КАГ), либо перенесенным ИМ, подтвержденным реакцией кардиоспецифических ферментов, либо присутствием типичной клиники стенокардии и положительными нагрузочными тестами. КАГ была проведена 149 больным, из них у 147 выявлены стенокардические, а у 56 — окклюзионные поражения коронарного русла, а у 81 из них имелось поражение 2 и более коронарных артерий. У 21 пациента проведено стентирование коронарных артерий, у 55 была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования. Перенесенный ИМ выявлен у 236 больных, у 160 из них имел место Q-образующий ИМ. Аневризма ЛЖ при ЭхоКГ наблюдалась у 28 пациентов, пристеночные тромбы ЛЖ выявлены у 5 больных. Зоны гипокинеза и акинеза при ЭхоКГ выявлены у 220, участки диссинхронии у 17, а очаговый фиброз миокарда — у 147 больных. Наличие типичных коронарных болей отмечалось у 184 боль-

ных, нарушение ритма наблюдалось у 128 больных, в том числе у 109 — фибрилляция предсердий.

Больные были разделены на 2 группы: группа пациентов с сохраненной диастолической функцией ПЖ (n=478), с ДДПЖ (n=199) в соответствии с алгоритмом, предложенным в Рекомендациях по определению ДДПЖ (Rudski LG, 2010).

Сохраненной диастолической функцией ПЖ считали состояние, при котором значение отношения E_r/A_r было в диапазоне 0,8-2,1, отношение $E_r/e'_r < 6$, время замедления раннего диастолического потока $V3E_r > 120$ мсек, соответственно, отклонение указанных показателей от указанного уровня и снижение скорости распространения трикуспидального потока < 35 см/сек считали ДДПЖ.

Всем исследуемым проводили эхокардиографию на ультразвуковых системах Medison Sonace 8000 и Vivid S5. В оценке структурных показателей левых отделов сердца приоритетными были показатели объемов ЛЖ — конечно-диастолического (КДО), конечно-систолического (КСО), ударного (УО). Фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) рассчитывалась по методу Симпсона. Исходя из значений КДО и УВ, по упрощенному методу оценивали сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) по формуле $ССС = КДО/УВ$. Из параметров левого предсердия (ЛП) в фазу диастолы оценивали его максимальный поперечный диаметр (ЛП), объем (ВЛП), а также индекс левого предсердия (ИЛП), исходя из отношения $ВЛП$ к площади поверхности тела (ППТ), по формуле $ИЛП = ВЛП/ППТ$.

Из показателей правых отделов сердца оценивали конечно-диастолический размер правого предсердия (ПП), его площадь (ППП), конечный диастолический размер ПЖ, толщину стенки ПЖ в диастолу (СПЖ), систолическое движение кольца трикуспидального клапана от конца диастолы до конца систолы (TAPSE).

При оценке диастолической функции ЛЖ использовались режимы импульсно-волновой доплерометрии атрио-вентрикулярных потоков, спектральной тканевой доплерометрии кольца митрального и трикуспидального клапана и цветного-М-модального сканирования. Параметры оценки диастолической функции ЛЖ приведены выше, они применены в алгоритме разделения больных на группы в соответствии с типом диастолической дисфункции (ДД).

Те же режимы сканирования использованы и для оценки диастолической функции ПЖ. В доплеровском импульсно-волновом режиме изучали параметры транстрикуспидального кровотока: пиковая скорость раннедиастолического потока (E_r), потока предсердной систолы (A_r), их отношение (E_r/A_r), время замедления раннедиастолического потока ($V3E_r$). В режиме спектральной тканевой доплерометрии измеряли скорости раннего (e'_r) и позднего

Таблица 1

Исходная характеристика больных ИБС с сохраненной диастолической функцией ПЖ и с ее нарушением

Данные	Сохраненная ДФПЖ (n=478)	ДДПЖ (n=199)	Z	p
Возраст	61,0 [55,0-66,0]	63,0 [58,0-68,0]	-3,8	0,0001
Мужчины	281 (58,8%)	86 (43,2%)	-0,41	0,68
Рост, см	169,0 [163,0-175,0]	167,0 [160,0-174,0]	1,65	0,1
Ожирение	181 (37,9%)	75 (37,7%)	0,03	0,97
Масса тела, кг	82,5 [72,0-94,0]	81,5 [73,0-90,0]	1,66	0,1
ППТ, м ²	1,98 [1,81-2,10]	1,94 [1,83-2,07]	1,06	0,28
САД, мм рт.ст.	134,0 [120,0-152,0]	135,0 [120,0-165,0]	-0,69	0,49
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [76,0-88,0]	81,0 [75,0-90,0]	-0,92	0,36
ЧСС, уд./мин	75,0 [72,0-80,0]	76,0 [73,0-85,0]	-1,02	0,31
КИМТ ОСА, мм	1,0 [0,9-1,2]	1,1 [0,9-1,2]	-1,9	0,05
КИМТ ОБА, мм	1,2 [1,0-1,9]	1,4 [1,1-2,1]	-2,9	0,003
АГ	290 (60,7%)	123 (61,8%)	-0,23	0,81
ПИКС	146 (30,5%)	76 (38,2%)	-1,47	0,14
Стенокардия I ФК	95 (19,9%)	19 (9,5%)	2,1	0,03
Стенокардия II ФК	239 (50%)	79 (39,7%)	2,12	0,03
Стенокардия III ФК	84 (17,6%)	84 (42,2%)	-3,1	0,004
СД 2 тип	17 (3,6%)	14 (7%)	-0,71	0,47
Курение	117 (24,5%)	37 (18,6%)	1,2	0,22
ХСН	291 (60,9%)	134 (67,3%)	-1,5	0,18
СН III ФК	39 (8,2%)	50 (25,1%)	-5,6	<0,0001
ХОБЛ	34 (7,1%)	18 (9%)	-0,86	0,39
ДН1	32 (6,7%)	23 (11,6%)	-2,13	0,033
Легочная гипертензия	49 (10,3%)	64 (32,2%)	-4,5	<0,0001

Сокращения: ППТ — площадь поверхности тела, КИМТ ОСА — толщина комплекса интима-медия на общей сонной артерии, КИМТ ОБА — толщина комплекса интима-медия на общей бедренной артерии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ДН1 — дыхательная недостаточность 1 степени.

(a'_1) диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, а также их отношение (e'_1/a'_1).

В комбинированном цветном М-режиме измеряли скорости распространения раннедиастолического митрального и трикуспидального потока (СРМП, СРТП). При этом исследовании М-линия устанавливалась в зоне раскрытия створок митрального и трикуспидального клапана, в цветном М-режиме записывалось не менее 5 циклов. Скорость распространения атриовентрикулярного потока определяли с помощью измерения линии наклона ранней диастолической волны цветного доплеровского спектра, вычисляли среднее значение из 5 последовательных циклов.

Среднее давление в легочной артерии (ЛАДср) измерялось по методу Kitabatake: оценивалось отношение времени ускорения (АТ) и времени изгнания в выносящем тракте ПЖ. При наличии трикуспидальной регургитации измерялся градиент ее давления между ПЖ и ПП (ГТР).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом, все пациенты под-

писали добровольное информированное согласие на участие.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 6.0 и 10.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q25-Q75]). Сравнение показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни и поправки Бонферрони. При этом критериями статистической значимости считались вероятность ошибки $p < 0,05$ и стандартизированные значения $Z > \pm 1,28$. Для оценки связи ДДПЖ с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько рег-

Таблица 2

Показатели структуры, систолической функции и общей производительности желудочков у больных ИБС с сохраненной диастолической функцией ПЖ и с ее нарушением

Данные	Сохраненная ДФПЖ (n=478)	ДДПЖ (n=199)	Z	p
Аорта, мм	33,0 [31,0-35,0]	34,0 [31,0-36,0]	-1,4	0,15
ЛА, мм	21,0 [20,0-22,0]	21,7 [20,0-23,0]	-2,3	0,02
КДО, мл	121,0 [103,0-144,0]	128,0 [106,0-154,0]	-3,7	0,00016
КСО, мл	43,0 [35,0-58,0]	52,0 [40,0-74,0]	-2,3	0,02
УВ, мл	74,5 [63,0-88,0]	70,0 [58,0-84,0]	-4,7	<0,0001
ФВЛЖ (%)	62,0 [55,0-68,0]	56,0 [47,0-64,0]	-2,8	0,005
ССС	1,59 [1,47-1,78]	1,80 [1,56-2,08]	-6,7	<0,0001
Индекс Теи ЛЖ	0,50 [0,40-0,63]	0,55 [0,44-0,77]	-3,5	0,0004
Масса ЛЖ, г	175,0 [148,0-205,0]	186,0 [159,0-218,0]	-2,6	0,004
ЛП, мм	38,0 [34,0-42,0]	39,0 [36,0-44,0]	-3,7	0,0002
V ЛП, см ³	68,0 [43,0-92,0]	88,0 [48,0-100,0]	-3,8	0,00016
ИЛП, см ³ /м ²	35,6 [23,4-46,9]	43,6 [26,6-51,0]	4,7	<0,0001
ПЖ, мм	30,0 [28,0-32,0]	30,2 [28,0-33,0]	-2,1	0,03
СПЖ, мм	5,0 [4,0-5,0]	5,5 [5,0-6,0]	4,7	<0,0001
TAPSE	22,0 [19,0-25,0]	20,0 [18,0-24,0]	5,7	<0,0001
Индекс Теи ПЖ	0,38 [0,31-0,48]	0,42 [0,33-0,54]	-2,2	0,02
ПП, мм	34,0 [32,0-36,0]	35,0 [32,0-38,0]	-2,8	0,005
S ПП, см ²	13,0 [10,4-15,3]	13,6 [10,5-17,6]	-3,2	0,001
ЛАДср	14,0 [9,0-20,0]	18,9 [9,0-28,0]	-5,7	<0,0001
ГТР	16,0 [12,0-21,0]	21,0 [14,3-28,0]	-5,1	<0,0001

Сокращения: КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, УВ — ударный выброс левого желудочка, СССР — сердечно-сосудистое сопряжение, где СССР=КДО/УВ, ПЖ — конечный диастолический размер правого желудочка, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, ЛП — диаметр левого предсердия, V ЛП — объем левого предсердия, ИЛП — индекс левого предсердия, ПП — конечный диастолический размер правого предсердия, СПП — площадь правого предсердия, СПЖд — толщина стенки правого желудочка в диастолу, ЛАДср — среднее давление в легочной артерии, ГТР — градиент трикуспидальной регургитации.

рессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Из таблицы 1 видно, что возраст больных ИБС с сохраненной диастолической функцией ПЖ был существенно меньше, чем у пациентов с ДД (Z=-3,8, p=0,0001). По половому составу значимых различий в группах найдено не было (Z=-0,41, p=0,68). Антропометрические данные в обеих группах были сопоставимыми. Рост в обеих группах не имел существенных различий (Z=1,65, p=0,1). Масса и площадь поверхности тела в обеих группах были вполне однородными (Z=1,66, p=0,1, и Z=1,06, p=0,28, соответственно). Практически не отличались группы по количеству лиц с ожирением (Z=0,03, p=0,97), больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, (Z=-0,71, p=0,47), количеству курящих (Z=1,2 p=0,22). Данные офисного систолического и диастолического давления были практически идентичными (Z=-0,69, p=0,49, и Z=-1,02, p=0,31, соответственно), не было значимых различий и по числу сердечных сокращений (Z=-1,02, p=0,31).

Группы были однородны по количеству пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (Z=-1,47,

p=0,14) и артериальной гипертензией (Z=-0,23, p=0,81). Стенокардия I и II функционального класса (ФК) в группе пациентов с сохраненной диастолической функцией ПЖ встречалась чаще, чем в группе больных ИБС с ДДПЖ (Z=2,1, p=0,03 и Z=2,12, p=0,03). Напротив, количество больных ИБС со стенокардией III ФК было больше в группе с ДДПЖ (Z=-3,1, p=0,004, табл. 1). Если по количеству пациентов с ХСН группы были однородны (Z=-1,5, p=0,18), то III ФК СН в группе ДДПЖ встречался в 3 раза чаще (Z=-5,6, p<0,0001). При равномерном распределении больных ХОБЛ по группам (Z=-0,86, p=0,39), количество пациентов с дыхательной недостаточностью 1 степени в группе ДДПЖ было на 73% больше (Z=-2,13, p=0,033). Количество пациентов с легочной гипертензией было в 3 раза больше у больных ИБС с ДДПЖ (Z=-4,5, p<0,0001). Толщина комплекса интима-медиа на общих сонных и общих бедренных артериях была значимо больше во 2 группе (Z=-1,9, p=0,05 и Z=-2,9, p=0,003, соответственно, табл. 1).

В группе пациентов с ДДПЖ (табл. 2) наблюдалось значимое увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ на 6% по сравнению с больными 1-й группы (Z=-3,7, p=0,0001). КСО ЛЖ существенно

Таблица 3

Показатели импульсно-волновой доплерометрии и скоростей распространения потоков наполнения ЛЖ и ПЖ у больных ИБС с сохраненной диастолической функцией ПЖ и с ее нарушением

Данные	Сохраненная ДФПЖ (n=478)	ДДПЖ (n=199)	Z	p
ВИР	80,0 [67,0-90,0]	90,0 [67,0-108,5]	-3,8	0,0001
E	68,0 [55,0-77,0]	67,0 [53,0-82,0]	0,52	0,59
A	70,0 [58,4-79,1]	70,3 [53,0-80,9]	0,26	0,79
E/A	0,95 [0,76-1,23]	0,82 [0,67-1,38]	1,45	0,14
ВЗЕ	183,0 [155,0-207,0]	163,5 [126,0-198,0]	4,85	<0,0001
СРМП	42,0 [35,0-51,0]	35,0 [28,0-45,0]	6,5	<0,0001
ВИРПЖ (DTI)	75,0 [68,0-80,0]	77,5 [68,0-89,0]	-3,2	0,001
Ет	51,0 [45,0-59,0]	53,0 [44,0-62,0]	-1,4	0,15
Ат	40,2 [34,1-48,3]	44,3 [35,3-54,1]	-2,9	0,003
Ет/Ат	1,23 [1,07-1,44]	1,14 [0,80-1,58]	2,1	0,03
ВЗЕт	183,0 [163,0-207,0]	163,0 [118,0-203,0]	5,04	<0,0001
СРТП	39,5 [36,0-45,0]	32,0 [27,0-42,0]	8,7	<0,0001

Сокращения: ВИР — время изоволюметрической релаксации левого желудочка, E — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, A — скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, E/A — отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока, СРМП — скорость распространения раннего митрального потока, ВИРПЖ — время изоволюметрической релаксации правого желудочка, Ет — скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка, Ат — скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка, СРТП — скорость распространения раннего трикуспидального потока, Ет/Ат — отношение раннего и позднего диастолического транс-трикуспидального потока, ВЗЕ — время замедления раннего диастолического потока.

возрастал у больных 2-й группы ($Z=-2,3$, $p=0,02$), что приводило к значимому снижению ударного объема у этих пациентов ($Z=-4,7$, $p<0,0001$). Сердечно-сосудистое сопряжение у пациентов с ДДПЖ было существенно ниже ($Z=-6,7$, $p<0,0001$), как и ФВЛЖ, ($Z=-2,8$, $p=0,005$). Общая производительность ЛЖ у этих больных также значимо снижалась, отражением чего было увеличение индекса Теи ЛЖ на 10% ($Z=-3,5$, $p=0,0004$). Масса ЛЖ в группе больных ИБС с сохраненной диастолической функцией была на 6% ниже чем во 2-й группе ($Z=-2,6$, $p=0,004$). Размеры ЛП в группах больных с ДДПЖ были значимо больше, чем в 1-й группе, что выражалось в увеличении его поперечного размера, ($Z=-3,7$, $p=0,0002$), но особенно объема и индекса ЛП ($Z=-3,8$, $p=0,0001$ и $Z=-4,7$, $p<0,0001$, соответственно). Отличия в размерах ПЖ были скромнее, хотя и имели статистическую значимость ($Z=-3,8$, $p=0,03$). Имело место достоверное утолщение стенки ПЖ в группе больных ИБС с ДДПЖ на 10% в сравнении с 1-й группой ($Z=4,7$, $p<0,0001$). Продольная систолическая функция ПЖ, отраженная в показателе TAPSE существенно снижалась у пациентов с ДДПЖ ($Z=5,7$, $p<0,0001$). Индекс Теи ПЖ во 2-й группе был значимо больше на 9,6% ($Z=-2,2$, $p=0,02$). В группе с ДДПЖ наблюдалось увеличение поперечного размера ПП на 3% ($Z=-2,8$, $p=0,005$), а также увеличение площади ПП на 4,5% ($Z=-3,2$, $p=0,001$), как это видно из таблицы 2. Среднее давление в легочной артерии в группе больных ИБС с ДДПЖ было существенно большим по сравнению с 1-й группой на 26% ($Z=-5,7$, $p<0,0001$), а величина градиента трикуспидальной регургитации

во второй группе была больше на 24% ($Z=-5,1$, $p<0,0001$).

Данные импульсно-волновой доплерометрии трансмитральных потоков в группе больных ИБС с ДДПЖ, такие как скорости раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения ЛЖ, а также их отношение в группах значимо не отличались (табл. 3). Время изоволюметрической релаксации ЛЖ было увеличенным в группе с ДДПЖ на 12% ($Z=-3,8$, $p=0,0001$), а время замедления раннего диастолического потока ВЗЕ, наоборот, снижалось на 12,2% ($Z=4,85$, $p<0,0001$). Скорость распространения митрального потока существенно снижалась во 2-й группе ($Z=6,5$, $p<0,0001$).

Скорость раннего транстрикуспидального потока E_t группами значимо не различалась ($Z=-1,4$, $p=0,15$). У больных 2-й группы наблюдалось повышение скорости потока предсердной систолы A_t относительно 1-й группы ($Z=-1,4$, $p=0,003$), что, соответственно, сказалось на достоверном снижении отношения E_t/A_t ($Z=2,1$, $p=0,03$). Кроме того, у пациентов с ДДПЖ отмечено значимое снижение времени замедления раннего трикуспидального потока ВЗЕ_t в сравнении с 1-й группой ($Z=5,04$, $p<0,0001$). Наиболее значимым было снижение данных скорости распространения трикуспидального потока (СРТП) во 2-й группе, которая была на 22% ниже, чем в 1-й группе ($Z=8,7$, $p<0,0001$), как это видно из таблицы 3.

Из данных спектральной тканевой доплерометрии (табл. 4) было отмечено достоверное снижение скорости раннего диастолического движения сеп-

Таблица 4

**Показатели спектральной тканевой доплерометрии ЛЖ иПЖ
у больных ИБС с сохраненной диастолической функцией ПЖ и с ее нарушением**

Данные	Сохраненная ДФПЖ (n=478)	ДДПЖ (n=199)	Z	p
e'	11,0 [8,0-13,0]	10,0 [8,0-13,0]	1,37	0,17
a'	10,1 [7,8-12,3]	8,8 [5,7-11,9]	3,5	0,0004
e'/a'	1,00 [0,78-1,39]	1,1 [0,74-1,86]	-1,95	0,051
s'	9,1 [8,0-10,2]	9,0 [7,0-10,0]	2,4	0,01
e' _{септ}	9,0 [8,0-11,0]	8,0 [6,3-10,7]	3,7	0,0001
e' _{септ} /a' _{септ}	0,87 [0,70-1,0]	0,81 [0,68-1,06]	0,60	0,54
s' _{септ}	9,0 [8,0-11,0]	8,0 [7,0-10,0]	3,6	0,0003
E/e'	6,25 [5,14-8,25]	6,5 [5,31-8,5]	-1,17	0,23
e' _т	13,0 [11,0-16,0]	11,2 [8,6-15,0]	4,5	<0,0001
a' _т	15,8 [12,9-19,7]	15,8 [10,5-19,4]	1,6	0,1
e' _т /a' _т	0,80 [0,68-1,0]	0,73 [0,57-1,0]	3,2	0,001
s' _т	14,0 [12,0-17,0]	13,0 [10,7-17,0]	1,9	0,055
E _т /e' _т	3,85 [3,17-4,61]	4,6 [3,27-6,17]	-4,9	<0,0001

Сокращения: e' — скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана, a' — скорость позднего диастолического движения кольца митрального клапана, e'/a' — отношение скоростей раннего и позднего движения кольца митрального клапана, трикуспидального клапана, E/e' — отношение скоростей раннего митрального потока и раннего движения кольца митрального клапана, s'_м — скорость систолического движения кольца митрального клапана, e'_{септ} — скорость раннего диастолического движения септальной части кольца митрального клапана, e'_{септ}/a'_{септ} — отношение скоростей раннего и позднего движения септальной части кольца митрального клапана, s'_{септ} — скорость систолического движения септальной части кольца митрального клапана, e'_т — скорость раннего диастолического движения кольца трикуспидального клапана, a'_т — скорость позднего диастолического движения кольца трикуспидального клапана, e'_т/a'_т — отношение скоростей раннего и позднего движения кольца трикуспидального клапана, s'_т — скорость систолического движения кольца трикуспидального клапана, E_т/e'_т — отношение скоростей раннего трикуспидального потока и раннего движения кольца трикуспидального клапана.

тальной части кольца митрального кольца e'_{септ} у пациентов с ДДПЖ (Z=3,7, p=0,0001) при отсутствии достоверных различий в отношении e'_{септ}/a'_{септ} (Z=0,60, p=0,54). Скорость раннего диастолического движения латеральной части митрального кольца e' в группах значимо не отличалась (Z=1,37, p=0,17), а при существенном снижении скорости позднего движения митрального кольца a' (Z=3,5, p=0,0004) наблюдалась тенденция к увеличению отношения e'/a' (Z=-1,95, p=0,051). Отношение E/e' в обеих группах различалось несущественно (Z=-1,17, p=0,23). Во второй группе наблюдалось достоверное снижение скорости систолического движения кольца митрального клапана: как его латеральной части s' (Z=2,4, p=0,01), так и его септальной части s'_{септ} на 12% (Z=3,6, p=0,0001).

Из данных диастолической части спектра движения кольца трикуспидального клапана наблюдалось значимое снижение скорости его раннего диастолического движения e'_т у пациентов с ДДПЖ на 16% (Z=4,5, p<0,0001). Скорость позднего движения кольца трикуспидального клапана a'_т в группах значимо не отличалась (Z=1,6, p=0,1). Отношение e'_т/a'_т значимо снижалось во 2-й группе (Z=3,2, p=0,001). У этих же больных наблюдалась тенденция к снижению скорости систолического движения кольца трикуспидального клапана s'_т (Z=1,9, p=0,055). Отношение E_т/e'_т поднималось значимо только во 2-й группе на 14% (Z=-4,9, p=0,001).

С помощью логистической регрессии проанализированы факторы, ассоциированные с наличием ДДПЖ. При однофакторном логистическом регрессионном анализе (табл. 5) факторами, влияющими на развитие ДДПЖ явились возраст, пол, наличие стенокардии 3 ФК, толщина комплекса интим-медия на общей сонной артерии, объем левого предсердия, ФВЛЖ, сердечно-сосудистое сопряжение, масса миокарда ЛЖ, время изоволюмической релаксации ЛЖ, скорость распространения раннего митрального потока, скорость позднего диастолического движения кольца митрального клапана a', отношение e'/a', индекс Теи ПЖ, скорость систолического движения септальной части кольца митрального клапана s'_{септ}, наличие СД 2 типа, хронической СН III ФК по NYHA. При многофакторном анализе значимые взаимосвязи с наличием ДДПЖ сохранили возраст (ОШ 1,027 на каждый год жизни, 95% ДИ 1,004-1,051, p=0,02), ФВЛЖ (ОШ 2,02 при снижении на 5%, 95% ДИ 1,28-3,2, p=0,002), скорость распространения митрального потока (ОШ 1,022 при снижении на 1 см/сек, (ДИ 1,0001-1,043, p<0,0001), отношение e'/a' (ОШ 1,32 при увеличении на 0,1, (ДИ 1,04-1,67, p=0,0069) независимо от пола, наличия СД 2 типа. Мужской пол ассоциировался с вероятностью наличия ДДПЖ в 2,02 раза (ДИ 1,27-3,2, p=0,04) независимо от толщины КИМ на сонной артерии. В этой же модели вероятность наличия ДДПЖ ассоциировалась с наличием стенокардии III ФК (ОШ

Таблица 5

Анализ факторов, влияющих на развитие ДДПЖ при однофакторном логистическом регрессионном анализе

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный логистический регрессионный анализ		
Возраст	1,03 (1,01-1,05)	0,011
Женский пол	0,73 (0,52-1,01)	0,06
Стенокардия III ФК	2,13 (1,46-3,11)	<0,0001
КИМ ОСА	2,88 (1,27-6,54)	0,01
Объем левого предсердия	1,01 (1,005-1,016)	0,00014
ФВЛЖ (при снижении на каждые 5%)	1,04 (1,027-1,059)	<0,0001
Сердечно-сосудистое сопряжение (при увеличении на 0,1)	1,71 (1,17-2,50)	0,04
Масса миокарда (при увеличении на 1 г)	1,006 (1,002-1,010)	0,0017
Время изоволюмической релаксации (при увеличении на 10 мс)	1,02 (1,012-1,027)	<0,0001
СРМП (при снижении на 1 см/с)	1,07 (1,05-1,08)	<0,0001
a' (при снижении на 1 см/с)	1,06 (1,01-1,11)	0,015
e'/a' (при увеличении на 0,1)	138 (1,11-1,71)	0,0037
Индекс Теи правого желудочка (при увеличении на 0,01)	13,4 (5,34-33,6)	<0,0001
s' _{септ} (при снижении на 1 см/с)	1,07 (1,001-1,24)	0,045
Сахарный диабет 2 тип	2,15 (1,06-3,35)	0,033
СН III ФК	2,68 (1,69-4,28)	<0,0001

Сокращения: КИМ ОСА — толщина комплекса интима-медия на общей сонной артерии, СРМП — скорость распространения раннего митрального потока, a' — скорость позднего диастолического движения латеральной части кольца митрального клапана, e'/a' — отношение раннего и позднего диастолического движения кольца митрального клапана, s' _{септ} — скорость систолического движения септальной части кольца митрального клапана, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

2,12, 95% ДИ 1,45-3,12, p=0,00011), СД 2 типа (ОШ 2,37, 95% ДИ 1,14-4,91, p=0,021), увеличением отношения e'/a' на 0,1 (ОШ 1,36, 95% ДИ 1,09-1,70, p=0,0069).

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что у больных ИБС ДДПЖ выявлена в 29% случаев. Независимыми факторами, ассоциированными с наличием ДДПЖ были возраст, наличие СД, клинические проявления стенокардии напряжения III ФК, снижение ФВЛЖ и наличие диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ).

Изучение диастолической дисфункции ПЖ у больных ИБС встречается нечасто. Обычно ограничиваются изучением систолической функции ПЖ, однако эти изменения могут развиваться на поздних стадиях дисфункции ПЖ. При обследовании больных ИБС в кардиохирургической клинике дилатация ПЖ выявлена у больных с нормальной ФВЛЖ в 20% случаев, при ФВЛЖ в пределах 40-50% — в 38% случаев, а при ФВЛЖ менее 40% — у 64% больных [7]. При менее выраженной коронарной патологии частота выявления дилатации ПЖ существенно меньше. Например, среди больных ИБС, которым проводилась КАГ, дилатация ПЖ выявлена у только 6,2% больных [8]. Можно отметить в этом плане преимущество оценки диастолической функции ПЖ — в настоящем исследовании в схожей когорте амбулаторных пациентов нарушения

наполнения ПЖ встречались заметно чаще, почти у трети пациентов. Это неудивительно, поскольку есть данные, что нарушения наполнения ПЖ могут предшествовать развитию его систолической дисфункции. Так, при катетеризации правых отделов сердца у больных с ЛГ было выявлено нарушение релаксации ПЖ, в то время как его сократимость была нормальной или повышенной [4].

Возрастные изменения диастолической функции желудочков сердца хорошо известны и возникают за счет повышения с возрастом жесткости их стенок. Повышение давления в левых отделах сердца (что и проявляется нарастанием степени диастолической дисфункции) также вполне ожидаемо сопровождается развитием легочной гипертензии и соответствующими изменениями показателей, характеризующих наполнение и функцию ПЖ [9]. Наличие СД ассоциировано с нарушением функции ПЖ. Например, экспериментальный СД у крыс был ассоциирован со снижением отношений E/A и e'/a' на трикуспидальном клапане [10]. Дилатация ПЖ у больных ИМ и при ИБС без перенесенного ИМ была связана с мужским полом, снижением функционального состояния ЛЖ и увеличением ИМТ [8, 11]. В настоящем исследовании также отмечена независимая ассоциация наличия ДДПЖ и параметров систолической и ДДЛЖ, СД. Однако гендерные различия отличались от ожидаемых: в проведенных ранее исследованиях у больных ИБС и ДКМП у женщин реже выяв-

Таблица 6

Анализ факторов, влияющих на развитие ДДПЖ при многофакторном логистическом регрессионном анализе

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Модель 1, независимо от пола, сахарного диабета 2-го типа		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,027 (1,004-1,051)	0,02
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на каждые 5%)	2,02 (1,28-3,2)	<0,0001
Модель 2, независимо от пола, сахарного диабета 2-го типа		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,022 (1,0001-1,043)	0,04
СРМП (при снижении на 1 см/с)	1,06 (1,04-1,08)	<0,0001
e'/a' (при увеличении на 0,1)	1,32 (1,04-1,67)	0,0069
Модель 3, независимо от толщины КИМ на общей сонной артерии		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,024 (1,0009-1,048)	0,04
Женский пол	2,02 (1,27-3,2)	0,04
Стенокардия ФКЗ	2,13 (1,45-3,12)	0,00011
Сахарный диабет 2 тип	2,37 (1,14-4,91)	0,021
e'/a' (при увеличении на 0,1)	1,36 (1,09-1,70)	0,0069

Сокращения: СРМП — скорость распространения раннего митрального потока, e'/a' — отношение раннего и позднего диастолического движения кольца митрального клапана.

ляли систолическую дисфункцию ПЖ [12], а в настоящей работе у них чаще выявляли диастолическое поражение ПЖ. Возможно, причина здесь в гендерных различиях в структуре и функции желудочков. Так, ХСН с сохраненной функцией ЛЖ (то есть с изолированной ДД) существенно чаще выявляется у женщин по сравнению с мужчинами [13].

При ИБС помимо экстракардиальных причин на работу правых отделов сердца могут оказывать влияние как дисфункция ЛЖ с повышением давления в его полостях, ремоделированием и развитием легочной гипертензии, так и непосредственное поражение ПЖ (стенозы артерий бассейна правой коронарной артерии и ИМ ПЖ). Действительно, дисфункция ПЖ чаще выявлялась у больных с нижним ИМ при субоптимальных результатах чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на правой коронарной артерии в остром периоде [1]. Кроме того, после планового ЧКВ на правой коронарной артерии отмечалось улучшение как систолической, так и диастолической функции ПЖ [14]. В настоящем исследовании не учитывались морфологические изменения коронарных артерий, что является его ограничением. Однако в проведенных исследованиях Кузнецова В.А. и др. было показано, что дилатация ПЖ не связана с топикой поражений коронарных артерий как после перенесенного крупноочагового ИМ [11], так и у больных ИБС без перенесенного ИМ [8]. Можно предположить, что и в нашем исследовании данный фактор не имел определяющего значения, хотя, конечно, для подтверждения данного предположения требуются дополнительные исследования.

Особенностью настоящего исследования является оценка не только параметров движения структур ПЖ в режиме тканевого доплера, но и скорости распро-

странения потока раннего диастолического наполнения ПЖ. Такой подход вполне может оправдать себя в некоторых клинических ситуациях. Например, недавно опубликовано исследование, в котором при проведении МРТ сердца было показано, что при патологии ЛЖ умеренные изменения функции ПЖ выявлены при оценке внутрижелудочковых потоков в режиме 4-D, но не при использовании обычных структурных показателей сердца при МРТ или ЭхоКГ [15].

Значение настоящего исследования заключается в том, что подчеркивается необходимость оценки у больных ИБС показателей наполнения ПЖ сердца, которая выявляется почти в трети случаев, что находит подтверждение в различных клинических ситуациях. Например, именно ДДПЖ (повышение отношения E_e/E_a') была независимым фактором риска ранней смерти после операции коронарного шунтирования у больных со сниженной ФВЛЖ ($p=0,003$) [16]. Также целесообразно комплексное изучение диастолической функции ПЖ, в том числе с оценкой внутрижелудочковых потоков его наполнения [17].

Заключение

ДДПЖ выявлена у 29% больных ИБС, обследованных амбулаторно. Независимыми факторами, ассоциированными с наличием ДДПЖ были возраст ($p=0,02$), наличие СД ($p=0,021$), клинические проявления стенокардии напряжения III ФК ($p=0,00011$), снижение ФВЛЖ ($p<0,0001$) и наличие ДДЛЖ ($p<0,0001$ и $p=0,0069$ при использовании разных показателей) (табл. 6). В оценке ДДПЖ целесообразно использовать комплексный подход с использованием показателей распространения внутрижелудочковых потоков.

Литература

1. Piccolo R, Niglio T, Spinelli L, et al. Reperfusion correlates and clinical outcomes of right ventricular dysfunction in patients with inferior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014; 114(2): 243-9.
2. Nartsisova GP. The role of RV in the pathology of cardiovascular system. *Pathology of the circulatory and cardiac surgery.* 2014; 1: 32-6. Russian (Нарциссова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 1: 32-6).
3. Axell RG, Hoole SP, Hampton-Till J, White PA. RV diastolic dysfunction: time to re-evaluate its importance in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(3): 363-73.
4. Murch SD, La Gerche A, Roberts TJ, et al. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2015; 5(2): 370-5.
5. Sumin AN, Arkhipov OG. Indicators of right ventricular diastolic function with varying severity of pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary heart. *Journal of Cardiac Failure.* 2012; 1: 13-8. Russian (Сумин А.Н., Архипов О.Г. Показатели диастолической функции правого желудочка при различной выраженности легочной гипертензии у больных хроническим легочным сердцем. Журнал Сердечная недостаточность. 2012; 1: 13-8).
6. Fenster BE, Browning J, Schroeder JD, et al. Vorticity is a marker of right ventricular diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Sep 15; 309(6): H1087-93. doi: 10.1152/ajpheart.00278.2015.
7. Buslenko NS, Buziashvili YI, Koksheneva IV, et al. Right heart remodeling in patients with coronary heart disease: clinical and pathophysiological correlation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2005; 4 (5): 23-31. Russian (Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В. и др. Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клинико-патфизиологические корреляции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(5): 23-31).
8. Kuznetsov VA, Yaroslav EI, Pushkarev GS, et al. Dilatation of the right ventricle in patients with coronary heart disease without myocardial infarction (according to "coronary Register of transactions"). *Therapeutic Archives.* 2015; 9: 34-8. Russian (Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и соавт. Дилатация правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда (по данным "Регистра проведенных операций коронарографии"). Терапевтический архив. 2015; 9: 34-8).
9. Bourji KI, Hassoun PM. Right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension: mechanisms and modes of detection. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21(5): 446-53.
10. Miao Y, Zhang W, Zhong Y, Ma X. Diastolic function of the right ventricle is impaired in experimental type 2 diabetic rat models. *Turk J Med Sci.* 2014; 44(3): 448-53.
11. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS, et al. Factors associated with dilation of the right ventricle in patients with coronary heart disease and myocardial infarction. *Pathological circulatory and cardiac surgery.* 2014; 1: 37-41. Russian (Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Факторы, ассоциированные с дилатацией правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 1: 37-41).
12. Martínez-Sellés M, Pérez-David E, Yotti R, et al. Gender differences in right ventricular function in patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Neth Heart J.* 2015 Oct 7.
13. Bakhshaliyev LB, Dadashov GM, Bakhshaliyeva GI. Gender-specific risk factors, age and gender differences in the severity and the genesis of chronic heart failure. *Therapeutic Archives.* 2015; 4: 13-8. Russian (Бахшалиев Л.Б., Дадашова Г.М., Бахшалиева Г.И. Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2015; 4: 13-8).
14. Nikdoust F, Tabatabaei SA, Shafiee A, et al. The effect of elective percutaneous coronary intervention of the right coronary artery on right ventricular function. *Int Cardiovasc Res J.* 2014; 8(4): 148-51.
15. Fredriksson AG, Svalbring E, Eriksson J, et al. 4D flow MRI can detect subtle right ventricular dysfunction in primary left ventricular disease. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Jul 24. doi: 10.1002/jmri.25015.
16. Jin Y, Wang H, Wang Z, et al. The evaluation of preoperative right ventricular diastolic dysfunction on coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Echocardiography.* 2014; 31(10): 1259-64.
17. Rodriguez Muñoz D, Markl M, Moya Mur JL, et al. Intracardiac flow visualization: current status and future directions. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14(11): 1029-38.

THE IMPACT OF INDOOR CYCLING TRAINING ON HEMODYNAMIC PARAMETERS OF THE LEFT VENTRICLE OF MEN WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE OR AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Gloc D. D.¹, Nowak Z.²

Aim. Younger age of the cardiac patients somehow necessitates the use of modern forms of physical training, which become alternative and interesting means to provide effective rehabilitation. One such form is endurance *Indoor Cycling* training. In the present study attempts to determine the impact of 1-month *Indoor Cycling* training on hemodynamic left ventricle parameters of men with ischemic heart disease or after myocardial infarction were made.

Material and methods. The study group consisted of 50 men under the model A of the 2nd phase of cardiac rehabilitation (20 men of the *Indoor Cycling* group, IC, 20 men rehabilitated accordingly to the recommendations of the Polish Cardiac Society — a standard group, ST and 10 people who did not participate in any cardiac rehabilitation program — a control group, C). The average age of all patients was 56,60±8,25 years, the average left ventricular ejection fraction was 56%±4,00.

Results. Echocardiogram did not show significant changes after 1-month of training in both groups undergoing comprehensive cardiac rehabilitation. Paralleled to the preliminary study in the group of patients who refused to participate in the cardiac rehabilitation, results showed a reduction in all echocardiographic parameters, including a significant decrease in the left ventricular end diastolic diameter (52,80 vs 50,50 mm) and volume (134,85 vs 121,88 ml; both variables at p<0,001), as well as in the left ventricular mass (239,46 vs 208,61 g; p=0,002) and the left ventricular mass index (123,52 vs 107,61 g/m²; p=0,001).

Conclusion. No negative influence of the *Indoor Cycling* training on morphological parameters of the left ventricle was observed. *Indoor Cycling* training in the second phase of cardiac rehabilitation in patients with ischemic heart disease or after myocardial infarction is a safe form of therapy and therefore may be an interesting alternative method to the classic bicycle ergometer exercise in the stage of an early cardiac rehabilitation.

Russian Journal of Cardiology 2017, 3 (143): 46–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-46-53>

Key words: comprehensive cardiac rehabilitation, coronary heart disease, Indoor Cycling, Percutaneous Coronary Intervention, myocardial infarction.

¹Silesian Centre of Rehabilitation and Prevention, Ustroń; ²Academy of Physical Education, Katowice, Poland.

Gloc D. D.* — Doctor of physical culture, 1st Department of Cardiac Rehabilitation, Nowak Z. — Professor of Physical Culture, Faculty of Physiotherapy.

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

BSA — body surface area, CABG — coronary artery bypass graft, IVS — interventricular septal thickness, LVEDD — left ventricular end diastolic diameter, LVEDV — left ventricular end diastolic volume, LVEF — left ventricular ejection fraction, LVESD — left ventricular end systolic diameter, LVESV — left ventricular end systolic volume, LVM — left ventricular mass, LVMI — left ventricular mass index, LVPW — left ventricular posterior wall thickness, LVSV — left ventricular stroke volume, PCI — percutaneous coronary intervention.

Рукопись получена 27.06.2016

Рецензия получена 15.07.2016

Принята к публикации 22.07.2016

ВЛИЯНИЕ ВЕЛОТРЕНИРОВОК В ПОМЕЩЕНИИ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Глоц Д. Д.¹, Новак З.²

Цель. Молодой возраст кардиологических пациентов делает необходимым использование современных форм физической тренировки, становящихся альтернативными и более востребованными путями эффективной реабилитации. Одна из таких форм — тренировка выносливости на велотренажере в помещении. Текущее исследование предполагает изучить влияние одномесячных велотренировок на гемодинамические параметры левого желудочка мужчин с ишемической болезнью сердца и после инфаркта миокарда.

Материал и методы. Группа исследования включала 50 мужчин в модель А второй фазы сердечно-сосудистой реабилитации (20 мужчин группы велотренажера (ВТ), 20 реабилитируемых в соответствии с рекомендациями Польского кардиологического общества — стандартная группа (СТ), и 10 человек в группе контроля не участвовали в какой-либо реабилитации). Средний возраст всех пациентов был 56,60±8,25 лет, средняя фракция выброса левого желудочка — 56%±4,00.

Результаты. Эхокардиография не показала значимых различий после 1 месяца тренировок в обеих группах кардиореабилитации. В группе отказавшихся от какой-либо реабилитации было показано снижение всех эхокардиографических показателей, включая значимое снижение конечно-диастолического диаметра левого желудочка (52,80 vs 50,50 мм) и объема (134,85 vs

121,88 мл; обе переменные с p<0,001), как и массы левого желудочка (239,46 vs 208,61 г; p=0,002) и индекса массы левого желудочка (123,52 vs 107,61 г/м²; p=0,001).

Заключение. Не было показано негативного влияния велотренировок на морфологические параметры левого желудочка. Велотренировки во второй фазе кардиореабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца или после инфаркта миокарда — безопасная форма терапии, а потому могут быть интересной альтернативой классическому велоэргометру на стадии ранней кардиореабилитации.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 46–53

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-46-53>

Ключевые слова: тщательная кардиореабилитация, ишемическая болезнь сердца, велотренировки в помещении, чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт миокарда.

¹Центр реабилитации и профилактики в Силезии, Устронь; ²Академия физической культуры, Катовице, Польша.

High prevalence of cardiovascular diseases (on the one hand caused by the adverse impact of civilization, on the other — the increase of survival associated with the dynamic development of medicine, including cardiology) caused an increased significance of secondary prevention

and rehabilitation. Evaluation of invasive cardiology methods, the use of new surgical techniques and conservative treatment (including dissemination of anticoagulation and fibrinolysis) have contributed to reduction of mortality from cardiovascular diseases [1-3].

Table 1

Characteristics of the Indoor Cycling, standard and control group

Variable	Indoor Cycling group (n=20)	Standard group (n=20)	Control group (n=10)
Age (years)	57,50±9,51 (39-72)	56,40±9,85 (40-70)	55,40±8,25 (46-67)
Body height (cm)	178±5,46 (168-191)	176,40±5,95 (164-190)	174,90±8,03 (164-190)
Body weight (kg)	84,15±9,35 (70-104)	87,02±14,08 (66,90-117,90)	81,15±16,27 (63,40-117,30)
BMI (kg/m ²)	26,58±2,61 (21,20-32,60)	27,84±3,20 (22,80-34,60)	26,29±3,32 (22,60-32,50)
LVEF (%)	56,05±3,91 (50-60)	56,10±4,19 (50-68)	55,70±4,00 (50-62)

Abbreviations: BMI — body mass index, LVEF — left ventricular ejection fraction, n — the number of patients.

Table 2

The type of diseases in the Indoor Cycling, standard and control group

Type of disease	Indoor Cycling group n (%)	Standard group n (%)	Control group n (%)
Ischemic heart disease	20 (100%)	20 (100%)	10 (100%)
Type 2 diabetes	4 (20%)	5 (25%)	2 (20%)
Hyperlipidemia	6 (30%)	3 (15%)	0 (0%)
Hypertension	16 (80%)	17 (85%)	8 (80%)
Myocardial infarction	16 (80%)	16 (80%)	5 (50%)
Total	20 (100%)	20 (100%)	10 (100%)

Abbreviation: n — the number of patients.

Nowadays, primary aim is to reduce mortality, however the purpose is also to counteract secondary prevention of relapse and repeated cardiac episodes, and rehabilitation — the desire to restore the full quality of life of the patient, facilitating return to active and family life [2, 4]. Therefore, logical and desirable seems to be a modification of cardiac rehabilitation, especially applied forms of physical training.

According to Cardiac Rehabilitation Standards of Polish Cardiac Society, traditional and commonly used training forms are endurance training in the form of walking on the treadmill or in the field, a bicycle ergometer training, swimming, training on the lifecycle and anaerobic resistance training. In patients with coronary artery events, both of these forms combined together provided the best results [5-8].

Physical training, which begins in the second stage of cardiac rehabilitation, is well understood and described, but rare publications on the use of modern, innovative forms of exercises for patients with cardiovascular diseases can be found. Younger age of the cardiac patients somehow necessitates the use of modern forms of physical training, which become an interesting and attractive means to provide effective process of recovery [9]. One such form is an endurance training, which in a sense resembles the traditional practice recommended for the second stage of the rehabilitation, but with a slightly different course — Indoor Cycling. On the one hand the use of this training

will diversify rehabilitation program, on the other, there would be a better possibility to choose an appropriate load depending on the model of improvement [10].

The Indoor Cycling training of healthy individuals has several basic types of profiles — from least, through medium to strongly incriminating. Properly conducted training consists of a warm-up, an appropriate training and an end portion — crossover and stretching, which concerns proper muscle groups and tendons, especially legs, arms and the spine. Indoor Cycling training can be carried out in three basic positions of the hands, in sitting or standing techniques [10-13]. So far, there are no reports of the use of Indoor Cycling training as an alternative form to the traditional and commonly used endurance cycle ergometer training of patients after coronary events, which tends to analyze the effectiveness of this form of physical training. The study attempts to determine the impact of the 22 Indoor Cycling training units (1-month) on hemodynamic parameters of the left ventricle patients' with ischaemic disease or after myocardial infarction.

Material and methods

The study group consisted of 50 men under the model A of the second phase of cardiac rehabilitation (results of exercise treadmill test ≥ 7 MET or 100 W). Groups were comparable in terms of age, body height, body weight and left ventricular ejection fraction. Their characteristics are

Table 3

The method of treatment in the Indoor Cycling, standard and control group

Method of treatment	Indoor Cycling group n (%)	Standard group n (%)	Control group n (%)
PCI + Stent	16 (80%)	17 (85%)	8 (80%)
PCI	4 (20%)	3 (15%)	2 (20%)
Total	20 (100%)	20 (100%)	10 (100%)

Abbreviations: n — the number of patients, PCI — percutaneous coronary intervention.

Table 4

The number of stents implanted in the Indoor Cycling, standard and control group

Number of stents	Indoor Cycling group n (%)	Standard group n (%)	Control group n (%)
0	4 (20%)	3 (15%)	2 (20%)
1	12 (60%)	10 (50%)	5 (50%)
2	1 (5%)	5 (25%)	3 (30%)
3	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
4 and more	2 (10%)	1 (5%)	0 (%)
Total	20 (100%)	20 (100%)	10 (100%)

Abbreviation: n — the number of patients.



Figure 1. Indoor Cycling training (image by author).

shown in Table 1. 100% of patients experienced ischemic heart disease, 74% of them had a myocardial infarction (Table 2). The prevailing type of treatment in the study population was percutaneous coronary intervention (PCI) combined with implantation of 1 stent (Table 3 and 4).

Inclusion criteria were: formal consent to participate in the study, stable coronary heart disease or uncomplicated course of myocardial infarction, time of last cardiovascular event not less than 2 months and not more than 6 months, an exercise test results ≥ 7 MET / 100 W, left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$. Exclusion criteria were: lack of formal consent to participate in the study, recent myocardial infarction, < 2 months of a cardiovascular event, left ventricular ejection fraction $< 50\%$, the surgical treatment of coronary artery disease (CABG), unregulated hypertension, unstable ischemic heart disease, arrhythmias, diagnosed cancer, diseases of the central or peripheral nervous system, varicose veins of the lower limbs,

degenerative disease of the peripheral joints and spine, past unhealed injuries of the lower limbs, advanced peripheral vascular disease, age ≥ 75 and incomplete medical documentation.

Between November 2014 and January 2015, reducing the number of confounding factors such as age, sex, disease entity, method of treatment, the level of exercise capacity, 50 patients enrolled in the study were allocated according to random selection into the three groups: 20 men, members of the *Indoor Cycling* group, IC, 20 men rehabilitated accordingly to the recommendations of the Section of Cardiac Rehabilitation and Physiology Effort Polish Cardiac Society — a standard group, ST and 10 people who did not participate in any cardiac rehabilitation program — a control group, C). Patients (except from the C group) underwent 22 training units performed 5 times a week (1 month). In the ST group the training included: endurance exercise on a bicycle ergometer, resistance training and calisthenics (general exercises). Whereas men in the IC group, instead of the traditional interval training on the ergometer, participated in the *Indoor Cycling* lessons arranged by the same instructor (Table 5, Figure 1). That group also participated in the other two types of trainings (resistance and calisthenics) according to the standards (Table 6). Heart rate frequency was constantly individually monitored during each lesson by the heart rate monitor (Polar FT1), as well as by the instructor.

At baseline and at the end of the rehabilitation period all patients underwent echocardiographic measurements, where the left ventricular mass was calculated as defined underneath.

The echocardiographic evaluation was performed with the patient lying in the left decubitus position, by one

Table 5

The protocol of the Indoor Cycling training unit

Part of the training session	Time (min)	Borg scale	RPM	Position/technique
Warm-up	1-5	9-10	100-110	Position 2 (2½ min) Position 1 — SF (2½ min)
Appropriate training	5-10	12-13	110	Position 1 (2 min)
			110	Position 2 (2 min)
			80	Position 2 — SC (1 min)
	10-17,5	12-14	80	Position 3 — StC (½ min)
			100-110	Position 1 (2½ min)
			100	Position 2 (2½ min)
			80-100	Pozycja 2 — StF (½ min)
	17,5-22,5	13-14	100	Position 1 (1½ min)
			60-80	Position 2 — SC (1 min)
			100	Position 2 (3½ min)
	22,5-27,5	12-13	80	Position 3 — StC (½ min)
			80	Position 2 (2 min)
			100-110	Position 2 — SC (2 min)
Cool down	27,5-30	9-10	100	Position 2 (1 min)
Stretching	30-35	9	-	Position 1 — SF

Abbreviations: min — minute, position 1 — close, position 2 — open, position 3 — forward, RPM — Revolutions Per Minute, SC — Seated Climb, SF — Seated Flat, StC — Standing Climb, StF — Standing Flat.

Table 6

Methodology of training according to the recommendations of the Section of Cardiac Rehabilitation and Physiology Effort Polish Cardiac Society

The type of training	Methodology	Workload
Endurance training	Training on a bicycle ergometer, 5 times a week 30 minutes	The workload applied on the basis of calculation of heart rate training, starting from 60% of heart rate reserve increased by 10% after 5 units of training, to 80% of heart rate reserve, 14 degrees of subjective scale effort assessment by the Borg scale
Resistance training	Exercises in the form of training station, 5 times a week 30 minutes	
General exercises	Exercises in the gym — elements of aerobic and anaerobic training, stretching, breathing exercises, 5 times a week 30 minutes	

cardiologist who was unaware of the study protocol (using Philips *ALT HDI 3000*). Left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), interventricular septal thickness (IVS), posterior wall thickness (LVPW) were measured in all patients from the left parasternal long axis. Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular end systolic volume (LVESV), LVEDD and LVESD were measured according to Simpson's model. Left ventricular mass (LVM) was calculated with the use of the anatomically validated formula:

$$LVM = 0,8 (1,04 \times [(LVEDD + IVS + LVPW)^3 - LVEDD^3]) + 0,6$$

Left ventricular mass was divided by body surface area (BSA) to obtain the left ventricular mass index (LVMI), according the Devereaux formula [14]:

$$LVMI = LVM / BSA$$

while body surface area was calculated using the following formula:

$$BSA = \text{weight} 0,425 \times \text{height} 0,725 \times 71,84$$

Left ventricular stroke volume (LVSV) was calculated with the use of formula:

$$LVSV = LVEDD - LVESD.$$

The study was performed according to the Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local Committee of Ethics of the Academy of Physical Education in Katowice — Poland (The Resolution No. 6/2014 of 15.05.2014). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

For all numerical parameters the arithmetic mean, minimum, maximum and standard deviation were calculated. For the presentation of qualitative data the prevalence of studied traits were used. In order to verify assumptions of tests the Shapiro-Wilk normality test was performed. For the

Table 7

Results of the echocardiography test in three groups of patients before (I) and at the end (II) of cardiac rehabilitation

Variable	Indoor Cycling group (n=20)	p	Standard group (n=20)	p	Control group (n=10)	p
LVEDD I	49,20±4,80	0,998	51,20±4,52	0,999	52,80±3,36	0,000
LVEDD II	49,35±4,64		51,25±4,26		50,50±3,77	
Δ (mm)	0,15**		0,05**		-2,30	
LVESD I	33,10±3,64	0,956	34,15±3,76	0,773	34,80±3,82	0,603
LVESD II	33,55±3,80		34,85±3,88		33,60±4,19	
Δ (mm)	0,45		0,70		-1,20	
LVESV I	45,27±11,44	0,982	48,81±12,74	0,752	51,02±12,88	0,654
LVESV II	46,51±12,87		51,28±13,29		47,13±14,43	
Δ (ml)	1,24		2,47		-3,89	
LVEDV I	115,37±25,51	0,999	126,25±25,17	1,000	134,85±18,91	0,000
LVEDV II	116,08±24,90		126,39±24,18		121,88±19,56	
Δ (ml)	0,71**		0,14**		-12,98	
LVSV I	84,81±27,60	0,999	95,97±31,43	0,975	105,27±24,44	0,052
LVSV II	84,37±26,77		93,46±28,94		91,10±25,82	
Δ (ml)	-0,44		-2,51		-14,17	
LVEF I	56,05±3,91	0,287	56,10±4,19	0,206	55,70±4,00	0,452
LVEF II	57,20±3,28		57,35±4,47		54,30±4,54	
Δ (%)	1,15		1,25*		-1,40	
LVM I	183,03±35,75	1,000	198,19±36,21	0,955	239,46±208,61	0,002
LVM II	183,14±37,03		202,72±40,41		208,61±47,84	
Δ (g)	0,11&		4,53&&		-30,85	
LVMI I	90,73±17,09	0,997	97,47±15,77	0,933	123,52±38,63	0,001
LVMI II	91,48±18,34		100,00±14,94		107,61±30,58	
Δ (g/m ²)	0,75%%		2,53%%		-15,91	

Annotations: All data are presented as means ± standard deviation and the difference (Δ — delta). ** — 0,003 IC vs C and 0,005 ST vs C, * — 0,045 ST vs C, & — 0,014 IC vs C, && — 0,004 ST vs C, %% — 0,008 IC vs C and 0,003 ST vs C.

Abbreviations: p — level of statistical significance (p≤0,05 for the lowest accepted), LVEDD — left ventricular end diastolic diameter, LVEDV — left ventricular end diastolic volume, LVEF — left ventricular ejection fraction, LVESD — left ventricular end systolic diameter, LVESV — left ventricular end systolic volume, LVSV — left ventricular stroke volume, LVM — left ventricular mass, LVMI — left ventricular mass index.

analysis of relationships between variables ANOVA Kruskal-Wallis analysis was used. Assessing the relevance between arithmetic's the Tukey post hoc test was made. All data were analyzed with Statistica software (data analysis software system, version 12.0, StatSoft, Inc. 2015, www.statsoft.com). Statistical significance was defined as p≤0,05.

Results

The Table 7 shows results of the echocardiographic measurements in the three groups of patients before (I) and at the end (II) of cardiac rehabilitation.

Echocardiogram did not show significant changes after 1-month of training in Indoor Cycling and standard group. Noteworthy is, that in both groups undergoing comprehensive cardiac rehabilitation value of the LVEF was insignificantly higher than in the beginning (56,05 vs 57,20% in IC group and 56,10 vs 57,35% in ST group).

Paralleled to the preliminary study in the group of patients who refused to participate in the cardiac rehabilitation, results showed a reduction in all echocardiographic parameters, including a significant decrease in the LVEDD (52,80 vs 50,50 mm) and the LVEDV (134,85 vs 121,88 ml; both variables at p<0,001), as well as in the LVM (239,46 vs 208,61 g; p=0,002) and the LVMI (123,52 vs 107,61 g/m²; p=0,001).

The analysis also showed significant differences in Δ results between groups (Δ of LVEDD, LVEDV, LVM and LVMI between IC, S and C group, as well as in Δ of LVEF among standard and control group).

Discussion

Echocardiography is considered a clinically relevant, non-invasive structures and function of the heart evaluation. Echocardiography should precede qualification

for rehabilitation because of the non-invasive character of the assessment of important parameters affecting the safety of its course (left ventricle ejection fraction or indicators of abnormal pressure and blood flow within the heart muscle cavities).

The result of myocardial infarction and coronary artery disease is the impairment of mechanical myocardial function and progressive structural changes in the heart muscle (called remodeling), which affect all parts of the cardiovascular system equally [15]. Altered hemodynamic conditions (for instance reduction of stroke volume, enhancement of end-diastolic volume) and neurohormonal disorders (increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone as well as catecholamines) consistently contribute to impaired diastolic function of the heart, thus affecting systolic function with reduction of LVEF at the same time. Postinfarction cardiac remodeling, specifically — larger figure of the left ventricle may be an important factor for an unfavorable prognosis, and therefore assess its dimensions and functions should be performed routinely in most cardiac diseases [16]. In turn, postinfarction extension of the right ventricle can indicate the pressure and volume overload [15, 16].

This paper presents an evaluation of left ventricular myocardium indicators. Our analysis shown insignificant increases in average values of LVEDD, LVESD, LVEDV, LVESV, LVM, LVMI, LVEF, and minor decrease of left LVSV in both rehabilitated groups after 22 training units. In turn, in the group of patients who refused to participate in the comprehensive cardiac rehabilitation achieved reduction of all these indicators and occurred significant changes in the case of LVEDD, LVEDV, LVM and LVMI. It should be emphasized that determine the influence of physical activity (primarily an endurance type) on postinfarction structure and functions of left ventricle remains still ambiguous [17]. Primarily, the causes of this problem may be differences in the methodology of the study carried out by subsequent authors (factors such as: selection of the population, the extent of myocardial infarction, age of the respondents, the period covered by the observation, measurement techniques and the combination of all mentioned factors as possible).

According to the Karpiński and Witkowska (2009) the end systolic volume in patients after myocardial infarction is strongly correlated with mortality and the incidence of postinfarction heart failure [15]. In the other site, Korzeniowska-Kubacka et al. (2010) claim that the left ventricular diastolic function may be an important factor of an increase in exercise tolerance after a period of rehabilitation [18]. It is not resolved whether exercise training used in cardiac rehabilitation can improve diastolic function of the left ventricle [18]. Gates et al. (2003) noted that regular physical activity does not stimulate changes in diastolic function of the left ventricle in healthy aging men. Observation of Gates et al. coincident with the result obtained in our control group, in which after the

observation period was a significant reduction in both — the LVEDD and the LVEDV ($p < 0,001$) [19]. Belardinelli et al. (2001) did not notice significant changes in the left ventricle diastolic function in physically active patients compared with inactive, in the course of the 6-month follow-up. However, they differed significantly in the LVESV after this period (40,8 in training group vs 48,8 ml in inactive group; $p < 0,009$). Whereas the indicator which clearly differentiating patients after 6 months observation was the LVEF. Authors noted that in active patients LVEF increased from 52,3 to 57,3%, while in sedentary lifestyle patients LVEF slightly reduced from 50,2 to 49,3%, which is consistent with changes observed in our analysis [20].

LVEF is a clinical indicator of global myocardial contractility and pumping action. Moreover, it is one of the most important prognostic parameters in patients after myocardial infarction [21, 22]. Postinfarction myocardial range of the left ventricle remodeling can be measured by the LVEF obtained from the echocardiogram. Among the many advantages of comprehensive cardiac rehabilitation, positive impact on this indicator is also mentioned [6].

Sadeghi et al. (2013) analyzed the impact of 8-week cardiac rehabilitation program in 70 patients with ischemic heart disease and left ventricular dysfunction. Authors evaluated changes in indicators such as: LVEF, LVESD and LVEDD. Mentioned authors demonstrated that the LVEF increased significantly from 45,14 to 50,44% ($p < 0,001$). However, there were no significant changes in the LVEDD (54,63 vs 53,86 mm) and the LVESD (38,91 vs 38,09 mm) parameters after the rehabilitation program. Therefore, authors concluded that exercise training in patients with ventricular dysfunction may have beneficial effects on cardiac function, at the same time without adversely affecting the reconstruction of the left ventricle and causing no serious cardiac complications [23]. Similar results obtained Nowak et al. (2010) who after the 6-month follow-up reported a significant increase in the LVEF (51,64 vs 52,45%, $p < 0,02$) and no significant changes in the LVEDD (51,10 vs 51,35 mm) and LVESD (34,93 vs 34,33 mm) indicators [24]. The direction of changes observed by these authors is consistent with our results in which LVEDD and LVESD parameters were not significantly different after 22 training units in the Indoor Cycling and standard group and the LVEF value of these groups was an irrelevant, but still an increase of more than 1%. In patients undergoing comprehensive cardiac rehabilitation are expected to further increase in LVEF parameter in accordance with the fact of the left ventricular contractility improvement.

Haddadzadeh et al. (2011) in turn, analyzed the effectiveness of individually selected program of cardiac rehabilitation in 42 patients with coronary heart disease. The authors obtained a significant improvement of the LVEF in patients receiving 12-week program for rehabilitation enriched by the exercise training (46,9 vs 61,5%; $p = 0,001$), compared to the control group, which

lacked an element of physical activity in rehabilitation program (47,9 vs 47,6%) [21]. On the other hand, Markuszewski et al. (2006) evaluated the impact of type 2 diabetes on postinfarction myocardial remodeling in patients after myocardial infarction with ST-segment elevation treated by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Authors compared the changes in the parameters of the left ventricle — LVEF, LVEDV, LVESV in 110 people. It has been shown that after 3 months of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes and patients without that disease was significantly reduced LVEF and significantly increased LVESV value. Because patients with diabetes often suffer from other conditions such as hypertension and obesity as well as a biochemical metabolic disorders which have a negative impact on left ventricular diastolic function are occurred equally, in the case of such patients should be considered implementation of controlled and systematic physical activity. Negative changes observed in the Markuszewski et al. analysis were not present in our work, in which type 2 diabetes occurred in 22% of the total study population [22].

Further analyzed indicators were the LVM and the LVMI. According to Nowak (2006) LVM is an independent prognostic factor of overall mortality from cardiac causes and complications of coronary artery disease in people over the age of 40 and LVMI — used to assess the degree of left ventricular myocardium hypertrophy [25]. LVM is proportional to the body. It can refer to the weight (kg) growth (m) or body surface area (m²). The increase of LVM resulting from the hypertrophy is an important risk factor for heart failure and reduction of LVEF value [16]. According to Pitsavos et al. (2011) physical activity associated with leisure time is correlated with reduction of the LVM. Our analysis showed a slight increase in LVM and LVMI in both cardiac comprehensive rehabilitation groups. Noteworthy is fact that in the Indoor Cycling and standard group average value of LVMI was lower than 116 kg/m² classified as a moderate left ventricular hypertrophy [26]. An interesting change can be observed in the case of patients who refused to participate in the rehabilitation program, in which the average value of LVMI was significantly reduced (123,52 vs 107,61 g/m²; p=0,001), as well as LVM (239,46 vs 208,61 g; p=0,002). These observations differ from the analysis Pitsavos et al. (2011), who evaluated the effect of a regular 16-week physical training on the cardiovascular system of middle age men

with normal or moderately elevated blood pressure. It should be emphasized, that these patients had no clinical signs of coronary artery disease, which in the case of the control group in our analysis, is essential. After the observation period the average value of LVM and LVMI in physically active group significantly decreased (225,10 vs 181,87 g and 118,80 vs 96,10 g/m², both changes at p<0,05), while in a group of physically inactive these indicators enhanced (227,73 vs 231,13 g; p<0,05, 115,94 vs 117,52 g/m²) [26]. Nowak et al. (2010) in turn, obtained small and insignificant loss of left ventricular mass and left ventricular mass index in patients (sequentially 210,64 vs 207,86 g and 110,82 vs 109,86 g/m²), which the authors substantiating the influence of too short observation period what is consistent with the results of our analysis [24].

The overall conclusion is that the effect of exercise training on myocardium has not been clearly explained yet. In most studies, as in the present could not be demonstrated a significant influence of exercise training on the morphological and functional ventricular parameters or confirmed that physical activity improved it irrelevantly (in particular, with reference to a preferred change in left ventricle ejection fraction). However, it should be noted that in the control groups, which have not undergone training often been reported deterioration of left ventricular function of the heart muscle during the observation period.

Conclusion

In conclusion, no negative impact of the Indoor Cycling training on morphological parameters of left ventricle of men with ischemic heart disease or after myocardial infarction was found. Analysis shown that Indoor Cycling is a safe, engaging, effective and well-tolerated form of endurance training, which would expand the range of activities recommended in the comprehensive cardiac rehabilitation beginning in the second stage. Further studies are needed to define the long-term effects of use this form of physical activity as well as the introduction of Indoor Cycling in women after coronary events.

Acknowledgements. The results of the paper are part of PhD thesis of Dagmara Gloc. There were no grants, no external financial or technical support or other assistance during the evaluation of the paper. Conflict of interest — none declared.

References

1. Dudek D, Legutko J, Siudak Z, et al. Organizacja interwencyjnego leczenia pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI w Polsce. *Kardiologia Polska*, 2010; 68, 5: 618-24.
2. Jerka K, Kurpesa M. Rehabilitacja kardiologiczna po zawale mięśnia sercowego — przegląd aktualnych doniesień. *Pol Przegl Kardiol*, 2012; 14(2): 138-41.
3. Kochman W, Sukiennik A, Radomski M. Zawał serca — aktualne standardy leczenia. *Folia Cardiol Excerpta*, 2009; 4(4), 204-11.
4. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1967-76.
5. Węgrzynowska-Teodorczyk K, Jankowska EA, Banasiak W, et al. Znaczenie treningu oporowego w redukcji mięśniowych następstw niewydolności serca. *Kardiologia Polska*, 2008; 66: 434-42.
6. Bromboszcz J, Dendura M. Miejsce aktywności fizycznej w programie rehabilitacji kardiologicznej. [In:] *Rehabilitacja kardiologiczna — stosowanie ćwiczeń fizycznych*. Bromboszcz J., Dylewicz P. (red.). ELIPSA-JAIM s.c., Kraków 2009: 41-58.
7. Pitsavos Ch, Chrysoshoou Ch, Koutroumbi M, et al. The impact of moderate aerobic physical training on left ventricular mass, exercise capacity and blood pressure response during treadmill testing in borderline and mildly hypertensive males. *Hell J Cardiol*, 2011; 52: 6-14.
8. Sobieszkańska M, Kałka D, Pilecki W, Adamus J. Aktywność fizyczna w podstawowej i pierwotnej prewencji choroby sercowo-naczyniowej. *Pol Merkuriusz Lek*, 2009; 26(156): 659-64.
9. Niewiadomski P, Nowak Z, Cembrzyńska J, Frydrych-Mazur K. Współczesne formy treningu stosowane w II i III etapie rehabilitacji kardiologicznej. *Rehabil Prakt*, 2010; 3: 24-8.

10. Gloc D, Nowak Z. The impact of Indoor Cycling training on exercise capacity and blood lipid profile of men with ischaemic heart disease or after myocardial infarction. *Russ J Cardiol* 2016; 4 (132). Engl.: 153-9.
11. Bielecki T, Krawczyk K, Skowroński R. Spinning uniwersalny. Zestaw ćwiczeń na spinningowym rowerze stacjonarnym. Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin 2010.
12. Günther M. Indoor-Cycling: optimal trainieren für Kondition und Figur. Gräfe und Unzer, München 2004.
13. Schmidt A. Indoor-Cycling. Meyer & Meyer Verlag, Aachen 2008.
14. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*, 1977; 55: 613-8.
15. Karpiński Ł, Witkowska M. Pozawałowa przebudowa serca — konsekwencje kliniczne. *Przegl Lek*, 2009; 66(8): 380-3.
16. OH JK, Seward JB, Tajik AJ. Ocena funkcji skurczowej i wielkości jam serca. [In:] Podręcznik echokardiografii. Wydanie Polskie. Kasprzak JD (red.). MediPage 2008: 115-26.
17. Sadeghi M, Garakyaraghi M, Khosravi M, et al. The impacts of cardiac rehabilitation program on echocardiographic parameters in coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Cardiol Res Pract*: 2013, article ID 201713, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/201713> (access: 05.04.2015).
18. Korzeniowska-Kubacka I, Bilińska M, Michalak E, et al. Wpływ treningu fizycznego na funkcję rozkurczową lewej komory serca i jej związek z wydolnością fizyczną u pacjentów po zawale serca. *Folia Cardiol Excerpta*, 2010; 5(4): 170-7.
19. Gates PE, Tanaka H, Graves J, Seals DR. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing. Relation to habitual exercise and arterial stiffness. *Eur Heart J*, 2003; 24(24): 2213-20.
20. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: The ETICA Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37(7): 1891-900.
21. Haddadzadeh MH, Maiya AG, Padmakumar R, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on ejection fraction in coronary artery disease patients: a randomized controlled trial. *Heart Views*, 2011; 12(2): 51-7.
22. Markuszewski L, Pietruszyński R, Kamiński G, Grabowicz W. Echokardiograficzne zmiany u chorych na cukrzycę typu 2 po przebytym zawale serca z uniesieniem odcinka ST, leczonych pierwotną przezskórną angioplastyką wieńcową. *Folia Cardiol Excerpta*, 2006; 1(2): 110-5.
23. Sadeghi M, Garakyaraghi M, Khosravi M, et al. The impacts of cardiac rehabilitation program on echocardiographic parameters in coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Cardiol Res Pract*: 2013, article ID 201713, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/201713> (access: 05.04.2015).
24. Nowak Z, Plewa M, Skowron M, et al. Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire as an additional tool in clinical assessment of patients undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *J Hum Kinet*, 2010; 23: 79-87.
25. Nowak Z. Prospektywna ocena przydatności kwestionariuszy aktywności fizycznej u chorych poddanych interwencjom wieńcowym. AWF, Katowice 2006.
26. Pitsavos Ch, Chrysoshoou Ch, Koutroumbi M, et al. The impact of moderate aerobic physical training on left ventricular mass, exercise capacity and blood pressure response during treadmill testing in borderline and mildly hypertensive males. *Hellenic J Cardiol*, 2011; 52: 6-14.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ КОРОНАРНЫХ И ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ, ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Соболева Г. Н., Федулов В. К., Самко А. Н., Левицкий И. В., Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Карпов Ю. А.

Цель. Изучить прогностическое значение нарушения вазомоторной функции эндотелия коронарных и периферических артерий и традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией (МСС) или кардиальным синдромом Х, ретроспективное 12-летнее наблюдение.

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент с МСС (40 женщин/1 мужчина, средний возраст в момент включения $43 \pm 4,1$ лет, 15% курящих). Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) коронарных артерий оценивали внутрикоронарным введением ацетилхолина, ЭЗВД плечевой артерии определяли с помощью ультразвука высокого разрешения в пробе с реактивной гиперемией.

Результаты. Выявлено, что в группе пациентов с исходной ЭЗВД плечевой артерии $<4,7\%$ достоверно выше риск сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,05$) на протяжении 9-18 лет наблюдения. Исходные показатели ЭЗВД коронарных артерий в настоящем исследовании не повлияли на показатели выживаемости без сердечно-сосудистых событий у больных МСС.

Заключение. Достоверное влияние на развитие сердечно-сосудистых событий в долгосрочном наблюдении за больными МСС оказали такие факторы как курение и дисфункция эндотелия плечевой артерии.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 54–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-54-58>

Ключевые слова: прогноз микрососудистой стенокардии, эндотелиальная дисфункция, эндотелий-зависимая вазодилатация, проба с ацетилхолином.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Соболева Г. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии, Федулов В. К. — аспирант отдела ангиологии, Самко А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эндоваскулярных методов лечения, Левицкий И. В. — к.м.н., с.н.с. отдела эндоваскулярных методов лечения, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, руководитель группы ультразвуковых методов исследования сосудов, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

soboleva_galina@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, АЦХ — ацетилхолин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, МСС — микрососудистая стенокардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПА — плечевая артерия, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистые события, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рукопись получена 04.04.2016

Рецензия получена 26.04.2016

Принята к публикации 18.05.2016

PROGNOSTIC VALUE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CORONARY AND BRACHIAL ARTERIES, AND COMMON RISK FACTORS IN DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MICROVASCULAR ANGINA

Soboleva G. N., Fedulov V. K., Samko A. N., Levitsky I. V., Rogozha A. N., Balakhonova T. V., Karpov Yu. A.

Aim. To study prognostical significance of vasomotor disorder of coronary and brachial arteries, and traditional risk factors in development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina (MVA) and cardiac syndrome X; a retrospective 12-year observation.

Material and methods. Totally, 41 patient included, with MVA (40 females/1 male), mean age at the moment of inclusion $43 \pm 4,1$ y.o., 15% smokers). Endothelium-dependent vasodilation (EDV) of coronary arteries was assessed via intracoronary acetylcholine load, EDV of brachial artery — via high-resolution ultrasound in active hyperemia test.

Results. It was found that in brachial EDV $<4,7\%$ group the risk of cardiovascular complications ($p < 0,05$) is higher for 9-18 years of observation. Baseline EDV of coronary arteries in the study did not influence survival rate in MVA patients.

Conclusion. Significant influence on cardiovascular events occurring in long-term follow-up of MVA patients, had the risk factors as smoking and brachial artery endothelial dysfunction.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 54–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-54-58>

Key words: microvascular angina prognosis, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation, acetylcholine test.

A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Research-and-Production Complex, Moscow, Russia.

Нарушение функции эндотелия играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и моноцитов, в балансе про- и антикоагулянтных факторов — кардинальных процессов, инициирующих атеросклероз и его прогрессирование [1]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) доказано как на стадии сформированных атеро-

склеротических изменений в сосудах, так и у пациентов с различными традиционными факторами риска атеросклероза [2, 3], что позволяет считать эндотелий не только мишенью, но и медиатором атеросклероза, рассматривать возможность включения функции эндотелия в расчет сердечно-сосудистого риска. Метод оценки ЭЗВД плечевой артерии (ПА) в ультразвуковом тесте с реактивной гиперемией [4], предложенный

более 20 лет назад, оказался не только наиболее адаптированным к клиническим условиям, но и наиболее информативным в скрининге больных с субклиническим атеросклерозом (популяционные исследования CHS и MESA) и в демонстрации прогностической значимости в отношении развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с атеросклерозом коронарных (КА) и периферических артерий [5, 6]. В последнем метаанализе, основанном на 35 исследованиях прогностического значения ЭЗВД ПА [7], было продемонстрировано, что отклонение показателя ЭЗВД даже на 1 SD удваивает риск СССР, причем независимо от методики проведения теста — дистальной или проксимальной окклюзии ПА. Несмотря на весомый пласт исследований, доказавших вклад дисфункции эндотелия в прогнозе развития СССР, до сих пор не представлен аналогичный анализ для больных микрососудистой стенокардией (МСС), ранее называемой кардиальный синдром Х. Ишемия миокарда при этом заболевании развивается при неизменных КА вследствие дисфункции эндотелия КА, в т.ч. на уровне микроциркуляции [8, 9]. С учетом значимого вклада дисфункции эндотелия КА в развитие ишемии миокарда у больных МСС представляется целесообразным изучить прогностическое значение показателей ЭЗВД КА и периферических артерий в развитии СССР в этой группе больных. Целью настоящего исследования явилось изучение прогностического значения дисфункции эндотелия КА и ПА, традиционных факторов риска у больных МСС в длительном ретроспективном наблюдении.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол внутрикоронарного введения ацетилхолина (АЦХ) был одобрен Этическим комитетом ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Все больные давали письменное информированное согласие на проведение теста с АЦХ. В ретроспективное исследование включались пациенты, которым в период с 1995 по 2003 гг в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова по результатам клинико-инструментального обследования был выставлен диагноз МСС (или кардиальный синдром Х), в последующем находившиеся под наблюдением в отделе ангиологии в течение 9-18 лет, средняя длительность наблюдения составила 12 лет.

Критерии включения: возраст пациентов от 30 до 60 лет, с подтверждением диагноза МСС (синдром стенокардии, неизменные по данным коронароангиографии (КАГ) КА и верификация ишемии миокарда по нагрузочным тестам). Критерии исключения: артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ) за 3 месяца до исследования; приобретенные или врожденные пороки сердца; нарушение мозгового кровообращения за 3 месяца до исследования; сахарный диа-

бет 1 или 2 типов; хроническая почечная и сердечная недостаточность; аутоиммунные, воспалительные и онкологические заболевания. Всем пациентам на момент включения в исследование проводились:

А. Общеклинические методы обследования: общий и биохимический анализ крови, ЭКГ в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки, двухмерная Эхо-КГ (В/М-режимах) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²) и относительной толщины стенки миокарда ЛЖ (ОТС) по рекомендациям Российского медицинского общества по АГ (2008г), холтеровское 24-часовое мониторирование ЭКГ, тест с физической нагрузкой (ВЭМ-проба), однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца.

Б. Специальные методы обследования:

- Определение ЭЗВД ПА ультразвуком высокого разрешения с реактивной гиперемией по методу Celermajer DS [4] проводили в Отделе новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова (руководитель отдела — проф. А. Н. Рогоза, руководитель группы УЗ-методов исследований сосудов — проф. Т.В. Балахнова) по протоколу, описанному нами ранее [2]. Изменения диаметра правой ПА оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой УЗ-системы Acuson 128xP10. ПА лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Вызванную потоком крови ЭЗВД ПА определяли во время реактивной гиперемии (РГ), вызванной пятиминутной окклюзией ПА с помощью пневмоманжеты. Реакцию эндотелия ПА оценивали как разницу между диаметром в покое и в фазу гиперемии (максимальным диаметром), соотношенную к диаметру в покое (%).

- Определение ЭЗВД КА внутрикоронарным введением АЦХ. Исследования проводили совместно с сотрудниками отдела эндоваскулярных методов лечения (руководитель — профессор А.Н. Самко). За 48 ч до исследования отменяли бета-блокаторы, нитраты и антагонисты Ca²⁺. КАГ проводилась по методике М. Judkins, после выполнения стандартной КАГ при отсутствии противопоказаний (стенозы ствола левой КА и стенозы КА более 50%) выполнялся тест с АЦХ, протокол которого описан нами ранее [8]. Суммарная доза экспозиции составила для 1 пациента от 720 до 1000 mGy. ЭЗВД КА оценивали как:

$$\text{ЭЗВД} = \frac{D(\text{ацх}) - D(\text{исх})}{D(\text{исх})} \times 100\%,$$

где D(исх) — диаметр исходный, D(ацх) — диаметр после внутрикоронарного введения АЦХ. Таким образом, чем меньше значение ЭЗВД КА, тем ниже опосредованный эндотелием вазодилаторный ответ, а при отрицательных значениях — выраженнее спазм. После выписки больным была рекомендована терапия нитратами пролонгированного действия, антагонистами кальция, β-блокаторами. За время наблюдения со всеми пациентами связывались по телефону с периодич-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных с МСС (n=41)

Показатель	M±SD
Возраст, лет	43,0±4,1
Пол, м/ж	1/40
ИМТ, кг/м ²	26,0±1,2
Длительность заболевания, лет	3,0±0,6
АД, мм рт.ст.	132/81
Курение, %	15
Общий холестерин, ммоль/л	6,1±1,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,2±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,1
ЭЗВД ПА, %	4,3±1,7
Наличие дисфункция эндотелия КА (спазм на АЦХ, %)	78

Сокращения: АД — артериальное давление, АЦХ — ацетилхолин, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, МСС — микрососудистая стенокардия, ПА — плечевая артерия, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

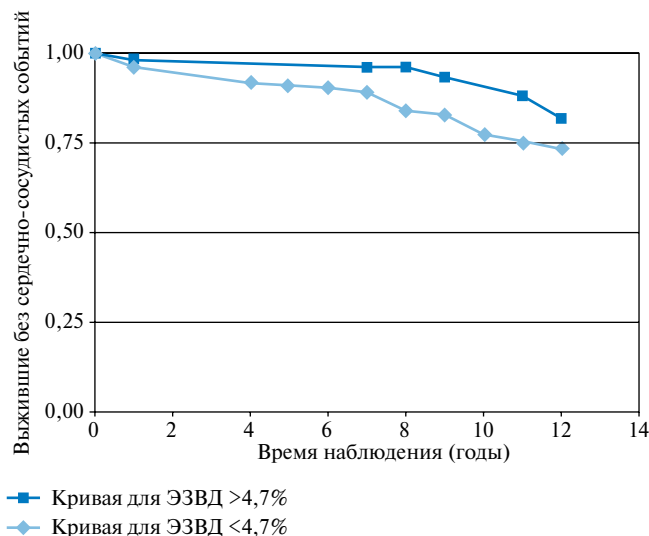


Рис. 1. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от показателей ЭЗВД ПА.

Сокращения: ПА — плечевая артерия, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

ностью 1 раз в 3 месяца, при этом контролировалась приверженность к лечению, отслеживалась частота развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе по данным представленных медицинских документов. В качестве конечных точек были выбраны смерть, ИМ или инсульт (ишемического или геморрагического генеза), прогрессирование клинических проявлений основного заболевания, потребовавшее реваскуляризации миокарда. Указанные события в качестве конечных точек подтверждались соответствующей медицинской документацией.

Статистический анализ. Ввод результатов в базу данных производился в системе Access MSOffice, их редактирование и статистический анализ осуществлялся в системе статистического анализа данных и извлече-

ния информации SAS (Statistical Analysis System). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Мейера и регрессионной модели пропорционального риска (Кокса). Использовались стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа, а также критерий χ^2 Вальда в модели Кокса и непараметрические критерии Вилкоксона и максимального правдоподобия в методе Каплана-Мейера. Для оценки относительного риска в модели Кокса строились 95% доверительные интервалы.

Результаты

В исследование включен 41 пациент с верифицированным диагнозом МСС, клиническая характеристика которых на момент включения представлена в таблице 1.

Снижение показателя ЭЗВД ПА менее 4,3% было выявлено у 72% пациентов с МСС, у 78% пациентов отмечалось нарушение ЭЗВД КА при внутрикoronарном введении АЦХ.

Ретроспективный анализ больных с МСС выявил развитие в течение 12 лет наблюдения 13 ССС (у 32% больных): нефатальный ИМ — 11 (26,8%), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза — 2 (4,9%), смертей — 0. Диагноз ИМ выставлялся в период госпитализации больных с учетом динамики кардиоспецифических ферментов, ЭКГ и показателей ЭхоКГ. Диагноз ОНМК подтверждался также во время госпитализации с учетом данных МРТ головного мозга.

Функции “дожития без ССС” была оценена с помощью построения таблиц жизни и кривых Каплана-Мейера (рис. 1). Анализ показал, что в первый год наблюдения “выживаемость без ССС” в группах с низким и высоким ЭЗВД составила 0,96 и 0,98, т.е. практически не отличалась. Однако уже через 8 лет наблюдения отличия в показателях выживаемости были более значимы — 0,79 и 0,95 в группах с низким и высоким ЭЗВД, соответственно ($p < 0,05$). Однако через 11–12 лет разница в показателях выживаемости сокращалась и составила 0,73 и 0,78 в группах с низким и высоким ЭЗВД, соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, ЭЗВД ПА имеет значение в прогнозе осложнений через 5–8 лет, и при более высоком ЭЗВД ПА (более 4,7%) риск развития ССС ниже. В более отдаленном прогнозе значимость ЭЗВД ПА снижается и выживаемость “без ССС” определяют целый ряд других “возрастных” факторов.

Аналогичный анализ был выполнен и в отношении прогностической значимости ЭЗВД КА. Пациенты были разделены на две группы: с наличием вазодилаторного ответа на внутрикoronарное введение

Таблица 2

Влияние факторов риска на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных МСС в течение 12 лет наблюдения

Показатель	Оценка значения параметра	Стандартная ошибка	Границы ДИ		Отношение рисков	p
Возраст	0,63	0,12	0,15	1,73	0,87	0,89
Пол	-0,04	0,23	0,36	17,2	0,65	0,84
ИМТ	0,06	0,42	0,19	11,78	0,71	0,98
Наследственность	0,13	0,43	0,64	1,93	0,87	0,83
САД	-0,27	0,34	0,99	15,24	0,87	0,87
Курение	1,62	0,42	1,09	5,69	2,21	0,04*
ХС-ЛПНП	0,69	0,4	0,21	1,85	0,63	0,4
ЭЗВД ПА	1,53	0,74	1,13	13,24	3,01	0,002*
ТМЖП	-0,01	0,61	0,43	1,67	0,79	0,96

Примечание: * — $p < 0,005$.

Сокращения: АЦХ — ацетилхолин, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МСС — микрососудистая стенокардия, ПА — плечевая артерия, САД — систолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

АЦХ — группа наличия ЭЗВД (ЭЗВД+), и отсутствием подобной реакции (ЭЗВД-). Был проанализирован риск развития сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах в течение последующих после госпитализации 10-12 лет.

Кривые выживаемости “без ССС” у пациентов с МСС в течение 12 лет, в зависимости от функционального состояния эндотелия КА представлены на рисунке 2.

На графике представлено, что уровень выживаемости в обеих группах практически одинаков при длительности наблюдения до 8 лет. К сожалению, из-за малочисленности группы пациентов с сохраненной функцией эндотелия КА срок наблюдения в данном случае не достиг 12 лет.

Для проверки влияния совокупности факторов на выживаемость “без событий” была применена регрессионная модель пропорционального риска Кокса (табл. 2). Анализ результатов регрессии модели Кокса показал, что наличие фактора курения, вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет в сутки, влияет на функцию выживаемости без “событий” у пациентов, включенных в исследование ($p < 0,001$), но его влияние ограничено, уровень доверительного интервала находится в пределах 1,09-5,69. Значение критерия $p < 0,05$ для таких описательных характеристик групп как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), отягощенная наследственность, уровень САД, ЛПНП, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) превышает 0,05 и они не имеют статистически значимого влияния на выживаемость “без событий” в группе.

Статистически значимо на выживаемость “без событий” влиял показатель ЭЗВД ПА ($p < 0,04$): влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уровнем ЭЗВД менее 4,7%, уровень доверительного интервала находится в пределах 1,13-13,24. Таким образом, у пациентов с низким уровнем ЭЗВД ПА снижается выживаемость без ССС примерно на 30%.

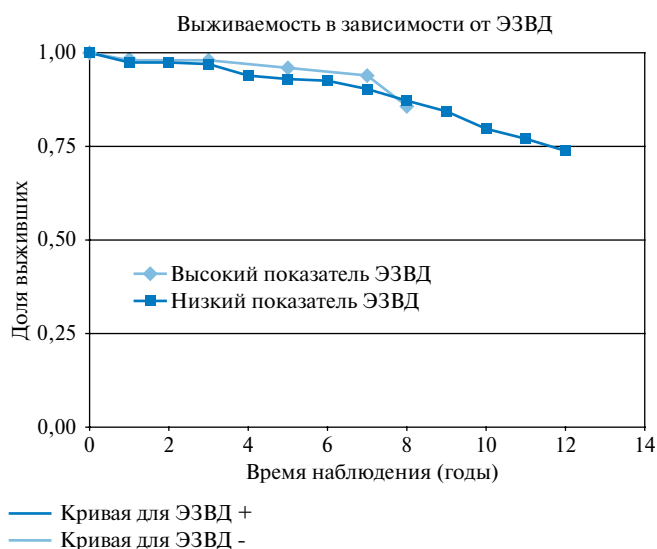


Рис. 2. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от показателей ЭЗВД КА.

Сокращения: КА — коронарные артерии, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Обсуждение

В настоящее время МСС уже не является редким заболеванием — во всем мире ежегодно выявляются миллионы больных (в основном женщины) с приступами стенокардии в отсутствие гемодинамически значимых стенозов в КА, в среднем эти больные составляют около 11% среди всех больных с интактными КА [10]. От 5 до 25% случаев ИМ по данным крупных регистров развиваются при малоизмененных КА, что подтверждалось не только прижизненной коронарографией, внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, но и данными аутопсии [11]. Несмотря на сходство МСС в клинических проявлениях с ишемической болезнью сердца, обусловленной обструкцией КА, различие между этими заболеваниями заключается в патофизиологии ишемии миокарда: в случае МСС осно-

полагающим является нарушение кровообращения на уровне микроциркуляции. Несомненно, это различие должно проявляться и на выживаемости больных с соответствующими формами ишемической болезни сердца, но к настоящему времени такое сравнительное исследование не проводилось. Каким же оказался прогноз у больных МСС в отсутствие атеросклероза КА, АГ и дислипидемии? Наше исследование продемонстрировало достаточно высокий риск развития нефатального ИМ — в 26,8% случаев и нефатального ОНМК — в 4,9% случаев у больных МСС в течение длительного периода наблюдения (от 9 до 18 лет), что позволяет определить больных с МСС как группу определенного сердечно-сосудистого риска, требующего клинического мониторинга и адекватного фармакологического вмешательства. Неблагоприятный прогноз, сопряженный с 52 и 85% повышением риска развития ССС (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, сердечной недостаточности или НМК) для мужчин и женщин, соответственно, был также продемонстрирован в крупном исследовании (11223 пациентов), проведенном в Дании [12]. Что же определяет риск развития ССС у больных с МСС — традиционные факторы риска или дисфункция эндотелия?

Результаты нашего исследования показали существенное различие в прогностической значимости показателей ЭЗВД ПА и КА для больных МСС — неоспоримое влияние на выживаемость “без событий” влиял показатель ЭЗВД ПА (менее 4,7%). Прежде всего, этот факт объясняется снижением показателей ЭЗВД ПА у всех пациентов на этапе включения в исследование, в то время как снижение ЭЗВД КА выявлено было у 78% обследованных нами больных. С позиции современных исследований полученный нами результат не уменьшает прогностическое значение ЭЗВД КА — скорее произошла недооценка состояния эндотелия сосудов микроциркуляции вследствие недостаточного методического оснащения

(интракоронарного ультразвукового исследования) на момент проведения исследования. Как показало исследование WISE [13], дополнение интракоронарного введения АЦХ расчетом сопротивления в сосудах микроциркуляции позволило доказать независимое прогностическое значение дисфункции эндотелия КА в развитии неблагоприятных ССС (смерти, ОКС, ИМ, ОНМК, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью) спустя 5 лет наблюдения. По результатам исследования WISE был сформулирован один из главных выводов: высокий сердечно-сосудистый риск в группе больных МСС обусловлен эндотелиальной дисфункцией, недоступной к оценке традиционной КАГ. В нашем исследовании из-за отсутствия технической возможности роль микроциркуляции в патогенезе ишемии миокарда у больных МСС не оценена. Современные методологические возможности в оценке миокардиальной микроциркуляции позволили признать роль нарушений в этой системе в становлении сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией [14]. С учетом генерализованного характера дисфункции эндотелия у больных МСС, с высокой долей вероятности можно предполагать нарушение кровообращения на уровне микроциркуляции и в других жизненно важных органах в этой группе больных, так как нефатальное ОНМК было нами выявлено при длительном наблюдении у 4,9% больных.

Заключение

При длительном наблюдении у 26,8% больных МСС развивается нефатальный ИМ и у 4,9% — нефатальное ОНМК. Курение и показатель ЭЗВД ПА <4,7% снижают выживаемость без ССС у больных с МСС. Показатель ЭЗВД КА без расчета параметров микроциркуляции миокарда не продемонстрировал в группе больных МСС прогностическую значимость в развитии ССС.

Литература

- Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, et al. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J*. 2015; 79: 685-94.
- Ivanova OV, Balakhonova TV, Soboleva GN, et al. Status endothelium-dependent vasodilation in patients with hypertension, evaluated using high resolution ultrasound. *Kardiologiya* 1997; 7: 41-6. Russian. (Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41-6).
- Hamburg N, Palmisano J, Larson M, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011; 57: 390-6.
- Celermajer D, Sorensen K, Gooch V. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Gutiérrez E, Flammer A, Lerman L, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3175-81.
- Lind L, Berglund L, Larsson A, et al. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123: 1545-51.
- Yasushi M, Taek-Geun K, Ryan J, et al. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002270.
- Pershukov IV, Samko AN, Pavlov NA, et al. Endothelium-dependent and endothelium-independent functions of normal or near normal coronary arteries in patients with chest pain. *Kardiologia* 2000; 1: 13-9. Russian. (Першуков И.В., Самко А.Н., Павлов Н.А. и др. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке. *Кардиология* 2000; 1: 13-9).
- Bong-Ki L, Hong-Seok L, William F, et al. Invasive Evaluation of Patients With Angina in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2015; 131: 1054-60.
- VermeltfoortHYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vermeltfoort%20IA%22%5BAuthor%5D” HYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vermeltfoort%20IA%22%5BAuthor%5D” I, RajmakersHYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rajmakers%20PG%22%5BAuthor%5D” HYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rajmakers%20PG%22%5BAuthor%5D” P, RiphagenHYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Riphagen%20II%22%5BAuthor%5D” HYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Riphagen%20II%22%5BAuthor%5D” I, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 475-81.
- Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 475-81.
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33: 734-44.
- Pepine C, Anderson R, Sharaf B, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2825-32.
- Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Garten R, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2016; 102: 278-84.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ К КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ

Бабаев М. А., Еременко А. А., Дымова О. В., Полякова П. В., Федулова С. В., Фролова Ю. В.

Цель. Определение эффективности действия кальциевого сенситайзера левосимендана (ЛС) у пациентов с различной степенью выраженности сердечной недостаточности (СН) перед хирургической операцией.

Материал и методы. ЛС применяли как компонент терапии СН при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству за 2–4 суток. Доза введения составляла от 0,025 до 0,1 мкг/кг/мин. Болюсное введение препарата не проводили. Предоперационная группа исследования представлена 108 больными (62% мужчин/ 38% женщин в возрасте от 20 до 72 лет (53 ± 13)) с ХСН III–IV ФК по NYHA, фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) составляла в среднем $27 \pm 8\%$. Средний уровень натрийуретического пептида В-типа — 1129 (Ме 854, Q_{25} 396, Q_{75} 1419) пг/мл. Основной этиологией хронической СН у обследуемых пациентов была дилатационная кардиомиопатия: некоронарогенная кардиомиопатия у 30 больных (27,7%), ишемическая кардиомиопатия (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз) у 72 пациентов (66,7%) и приобретенные клапанные пороки сердца у 6 пациентов (5,6%). Для оценки эффективности действия препарата при различной степени выраженности СН пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от степени снижения ФИЛЖ (менее 20%, 21–30%, 31–40%, более 40%), повышения уровня давления в легочной артерии (ДЛА) (до 40 мм рт.ст., 40–70 мм рт.ст., более 70 мм рт.ст.).

Результаты. Инфузия препарата приводила к статистически значимому увеличению ФИЛЖ по сравнению с исходным уровнем (57%), снижению ДЛА (64%) и концентрации BNP 77% случаев.

Заключение. ЛС является эффективным препаратом, который может использоваться в целях подготовки больных с СН к кардиохирургическим операциям. Наиболее чувствительными показателями эффективности ЛС являются ДЛА, ФИЛЖ и концентрация BNP. Самая высокая степень эффективности препарата наблюдалась при ФИ $\leq 40\%$, ДЛА ≥ 40 мм рт.ст. и уровне BNP ≥ 600 пг/мл. ЛС, применяемый при подготовке больных с СН к кардиохирургическим вмешательствам, может использоваться для оценки резервных возможностей миокарда.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 59–62

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-59-62>

Ключевые слова: сердечная недостаточность, левосимендан, резервы миокарда, фракция изгнания левого желудочка, давление в легочной артерии, натрийуретический пептид В-типа.

ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского ФАНО, Москва, Россия.

Бабаев М. А.* — д.м.н., г.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии, Еременко А. А. — профессор, чл.-корр. РАН, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, Дымова О. В. — к.м.н., зав. лабораторией клинической биохимии, Полякова П. В. — клин. ординатор отделения реанимации и интенсивной терапии, Федулова С. В. — к.м.н., зав. лабораторией интраоперационной функциональной диагностики, Фролова Ю. В. — д.м.н., в.н.с. отделения дисфункции миокарда.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

maxbabaev@mail.ru

ДЛА — давление в легочной артерии, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ЛС — левосимендан, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид В-типа.

Рукопись получена 16.01.2017

Рецензия получена 17.01.2017

Принята к публикации 24.01.2017

LEVOSIMENDAN IN PREOPERATION THERAPY FOR CARDIOSURGERY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Babaev M. A., Eremenko A. A., Dymova O. V., Polyakova P. V., Fedulova S. V., Frolova Yu. V.

Aim. To evaluate the efficacy of action of the calcium sensitizer levosimendan (LS) in patients with various grade of heart failure (HF) severity before cardiosurgery.

Material and methods. LS was applied as a part of HF treatment while preparing patients for surgery in 2–4 days. Performed dose was 0,025 — 0,1 μ g/kg/min. The drug was not administered in bolus. Preoperation group of participants included 108 patients (62% — men, 38% — women, aged 20 — 72 years (53 ± 13)) with CHF III–IV FC by NYHA, with ejection fraction of the left ventricle (LVEF) about in average $27 \pm 8\%$. Mean level of natriuretic B-type peptide was 1129 (Me 854, Q_{25} 396, Q_{75} 1419) pg/mL. Main etiology of chronic HF in participants was dilation cardiomyopathy: noncoronary cardiomyopathy in 30 patients (27,7%), ischemic cardiomyopathy (ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis) in 72 patients (66,7%) and acquired valve defects in 6 patients (5,6%). For assessment of efficacy of the drug in various grade of HF severity, patients were selected to subgroups according to the level of LVEF decrease (less 20%, 21–30%, 31–40%, more 40%), and pulmonary artery pressure (PAWP) (less 40 mmHg, 40–70 mmHg, more 70 mmHg).

Results. Infusion of the drug led to statistically significant increase of LVEF comparing to the baseline (57%), decrease of PAWP (64%) and BNP concentration in 77% cases.

Conclusion. The LS is an effective medication which can be applied with the aims to prepare HF patients to cardiosurgical operations. Most sensitive parameters of LS efficacy are PAWP, LVEF and BNP concentration. The highest efficacy of the drug was observed in subgroup with EF $\leq 40\%$, PAWP ≥ 40 mmHg and BNP ≥ 600 pg/mL. LS, applied in HF patients before cardiosurgery, can be used for assessment of reserves of myocardial capacity.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 59–62

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-59-62>

Key words: heart failure, levosimendan, myocardial reserve, left ventricle ejection fraction, pulmonary artery pressure, natriuretic B-type peptide.

V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

Одними из основных факторов риска неблагоприятного исхода кардиохирургических операций являются исходно низкие резервы миокарда и декомпенсация функции сердца в ходе хирургического вмеша-

тельства. В связи с этим особое внимание приобретают методы лечения, позволяющие на дооперационном этапе улучшить сократительную способность сердечной мышцы; снизить работу сердца и потребление им

кислорода; поддерживать гемодинамику на уровне, обеспечивающем адекватную микроциркуляцию и жизнедеятельность организма и стабилизировать его системно-воспалительную реакцию.

Использование инодилатора кальциевого сенситайзера левосимендан (ЛС) обусловлено самими патофизиологическими механизмами развития сердечной недостаточности (СН) и соответствует основным целям медикаментозной терапии.

Целью исследования явилось определение эффективности действия ЛС у пациентов с различной степенью выраженности СН перед хирургической операцией.

Материал и методы

ЛС применяли как компонент терапии СН при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству за 2-4 суток. Болюсное введение препарата не проводили. Доза введения составляла от 0,025 до 0,1 мкг/кг/мин. Длительность инфузии ЛС в среднем была $27,5 \pm 15,3$ часов. Критерием включения пациентов в исследование было отсутствие желудочковых нарушений ритма при суточном холтеровском мониторировании.

Группа исследования представлена 108 больными (62% мужчин/38% женщин в возрасте от 20 до 72 лет (53 ± 13)) с хронической СН (ХСН) III-IV ФК по NYHA, фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ФИЛЖ) составляла $27 \pm 8\%$. Средний уровень натрийуретического пептида В-типа составил 1129 (Ме 854, Q_{25} 396, Q_{75} 1419) пг/мл. Основной этиологией ХСН у обследуемых пациентов была дилатационная кардиомиопатия: некоронарогенная кардиомиопатия у 30 больных (27,7%), ишемическая кардиомиопатия (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз) у 72 пациентов (66,7%) и приобретенные клапанные пороки сердца у 6 пациентов (5,6%). Основными видами хирургического вмешательства у больных с СН явились: реваскуляризация миокарда, коррекция клапанных пороков сердца, комбинированные операции и операция обратного ремоделирования сердца.

До начала и после окончания инфузии ЛС иммунофлуоресцентным методом определяли концентрацию мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP, пг/мл) как маркера степени выраженности сердечной недостаточности (аппарат Abbot Architect 2000i).

С помощью ЭхоКГ метода исследования (трансторакального или чреспищеводного) (PhilipsHD 11XE) проводили измерение показателей внутрисердечной гемодинамики: давления в легочной артерии (ДЛА, мм рт.ст.), конечного систолического объема левого желудочка (КСО, мл), конечного диастолического объема левого желудочка (КДО, мл), ФИЛЖ. С помощью прикроватной мониторной системы General Electric

(CARE SCAPE Monitor B650) осуществлялся контроль показателей центральной гемодинамики.

Для оценки выраженности изменений исследуемых показателей под действием ЛС вычисляли относительную разницу изменений ($\Delta\% = (\text{конечный показатель}/\text{исходный показатель} - 1) \times 100$). Определяли корреляционную взаимосвязь между исходным уровнем показателя и степенью его изменений после терапии.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica (версия 10). Использовались следующие модули:

- методы элементарной статистики (для определения основных параметров распределения переменных и проверки их на соответствие нормальному закону распределения), построение гистограмм (для визуальной оценки характера распределения каждого параметра), количественные показатели представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение, для показателей, распределение которых отлично от нормального — в виде медианы, 25-го, 75-го процентиля.
- сравнительный анализ (Т-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки распределения на нормальность, Н-тест Крускала-Уоллиса, критерий множественного сравнения),
- корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена в зависимости от результатов проверки распределения на нормальность).

Результаты

Общие изменения исследуемых показателей представлены в таблице 1.

ЛС положительно влиял на параметры гемодинамики: инфузия препарата приводила к статистически значимому увеличению ФИ по сравнению с исходным уровнем (57%), снижению ДЛА (64%) и концентрации BNP в 77% случаев. Показатели ДЛА, ФИ, BNP не изменялись у 21%, 31%, 10%, соответственно, а у 12% ФИЛЖ имела тенденцию к снижению, ДЛА и BNP к увеличению (15% и 20%, соответственно). Наиболее выраженные достоверные корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности изменений и исходными уровнями наблюдалась по ФИЛЖ и ДЛА, что позволяло считать данные показатели наиболее чувствительными при оценке эффективности ЛС.

Особенности действия ЛС у пациентов с различной степенью выраженности СН

Для оценки эффективности действия препарата при различной степени выраженности СН пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от степени снижения ФИЛЖ (менее 20%, 21-30%, 31-40%, более 40%), уровня ДЛА (до 40 мм рт.ст., 40-70 мм рт.ст., более 70 мм рт.ст.). В таблице 2 показаны изменения

Таблица 1

Изменение исследуемых показателей при применении ЛС

Показатели	Исход	Окончание	p	$\Delta\%$ M $\pm\sigma$	R	p
ФИЛЖ %, n=91	27 $\pm$ 8	31 $\pm$ 9	0,0000	17,6 $\pm$ 29	-0,5	0,0000
ДЛА мм рт.ст., n=70	49 $\pm$ 16	40 $\pm$ 14	0,0000	-15 $\pm$ 23	-0,34	0,001
КСО мл, n=89	201 $\pm$ 79	189 $\pm$ 85	0,0000	-4 $\pm$ 22	-0,2	0,21
КДО мл, n=89	276 $\pm$ 100	270 $\pm$ 100	0,21	-2 $\pm$ 20	-0,3	0,006
BNP пг/мл, n=102	1129 $\pm$ 1444	725 $\pm$ 836	0,0000	-111 $\pm$ 165	-0,2	0,04

Таблица 2

Изменения исследуемых параметров у пациентов с различными исходными значениями ФИЛЖ

Показатели	ФИЛЖ $\leq 20\%$	ФИЛЖ 21-30%	ФИЛЖ 31-40%	ФИЛЖ $\geq 41\%$
ФИЛЖ %	n=36	n=29	n=61	n=32
до	18 $\pm$ 4	25 $\pm$ 2	33 $\pm$ 3	50 $\pm$ 8
после инфузии	24 $\pm$ 6	31 $\pm$ 9	37 $\pm$ 7	52 $\pm$ 9
Δ %, p	23 $\pm$ 22, 0,0000	22 $\pm$ 31, 0,008	10 $\pm$ 20, 0,0001	5 $\pm$ 16, 0,0000
ДЛА мм рт.ст.	n=27	n=29	n=47	n=27
до	53 $\pm$ 12	46 $\pm$ 13	42 $\pm$ 16	46 $\pm$ 20
после инфузии	41 $\pm$ 12	41 $\pm$ 12	38 $\pm$ 14	37 $\pm$ 11
Δ %, p	-36 $\pm$ 40, 0,0000	-9 $\pm$ 37, 0,07	-6 $\pm$ 28, 0,02	-11 $\pm$ 26, 0,02
КСО мл	n=26	n=31	n=54	n=26
до	240 $\pm$ 84	206 $\pm$ 69	165 $\pm$ 70	96 $\pm$ 69
после инфузии	219 $\pm$ 80	187 $\pm$ 100	141 $\pm$ 66	86 $\pm$ 66
Δ %, p	-10 $\pm$ 10, 0,0000	-10 $\pm$ 31, 0,06	-11 $\pm$ 25, 0,0000	-7 $\pm$ 31, 0,06
КДО мл	n=26	n=31	n=54	n=29
до	292 $\pm$ 103	260 $\pm$ 106	240 $\pm$ 105	173 $\pm$ 116
после инфузии	285 $\pm$ 96	248 $\pm$ 128	218 $\pm$ 86	155 $\pm$ 100
Δ %, p	-3 $\pm$ 12, 0,02	-4 $\pm$ 31, 0,46	-6 $\pm$ 19, 0,008	-3 $\pm$ 28, 0,11
BNP пг/мл	n=34	n=26	n=43	n=25
до	1625 $\pm$ 2336	1543 $\pm$ 1180	798 $\pm$ 804	985 $\pm$ 868
после инфузии	972 $\pm$ 1203	1059 $\pm$ 1180	637 $\pm$ 680	875 $\pm$ 966
Δ %, p	-114 $\pm$ 179, 0,0002	-19 $\pm$ 34, 0,0000	-7 $\pm$ 86, 0,04	-2 $\pm$ 61, 0,3

исследуемых параметров у пациентов в подгруппах с различными исходными значениями ФИЛЖ.

ФИ достоверно ($p < 0,001$) увеличивалась под воздействием ЛС во всех подгруппах с различными исходными значениями. Наиболее выраженное увеличение получено в подгруппах со значениями исходного показателя ниже 30%. Наименее выраженное изменение зафиксировано у пациентов с ФИ более 40%. При значении ФИЛЖ ниже 20% отмечается корреляционная взаимосвязь между исходным уровнем показателя и степенью его изменений ($r = -0,5$, $p = 0,0003$) под влиянием ЛС.

Под воздействием ЛС отмечено снижение ДЛА в подгруппах пациентов с различной исходной ФИЛЖ. Наиболее выраженное снижение отмечено в подгруппе с ФИ $\leq 20\%$, особенно у больных с исходным значением ДЛА ≥ 70 мм рт.ст. ($-28 \pm 21\%$). Изменения значений давления в ЛА были значимыми в пределах от ≤ 40 мм рт.ст. ($r = -0,45$, $p = 0,03$) до ≤ 70 мм рт.ст. ($r = -0,33$, $p = 0,04$).

Снижение значений КСО и КДО на фоне инфузии ЛС было достоверным лишь в подгруппах при

ФИЛЖ $\leq 20\%$ и 21-30%. Обратная незначительная корреляционная взаимосвязь была выявлена лишь по КДО.

На фоне положительной миокардиальной и гемодинамической реакции происходит достоверное снижение уровня натрийуретического пептида В-типа во всех подгруппах пациентов с исходно различной ФИЛЖ, кроме пациентов с ФИЛЖ более 40%. В подгруппе с исходно высокими значениями BNP (более 600 пг/мл) наблюдалось наиболее выраженное статистически достоверное снижение концентрации с 1230 пг/мл (медиана, межквартильный разброс 879 — 1752) до 603 пг/мл (медиана, межквартильный разброс 338 — 1223), $\Delta = -52\%$ (межквартильный разброс 22 — 63).

Обсуждение

В нашей работе подтверждено положительное влияние ЛС на параметры гемодинамики и концентрацию BNP у кардиохирургических больных с ХСН, что совпадает с результатами других исследований [1-4]. О положительном эффекте ЛС свидетельствует один из последних мета-анализов, проведенный

Landoni G, et al., 2016 [5]. В данном наблюдательном исследовании приняли участие 500 врачей из 61 страны. 88% респондентов подтвердили, что ЛС может привести к снижению 30-дневной смертности у кардиохирургических пациентов с низкой фракцией выброса.

Проведенное нами исследование подтвердило, что несмотря на практическую предсказуемость эффектов ЛС у 70% пациентов (увеличение ФИЛЖ, снижение давления в ЛА, КДО, КСО и уровня BNP), степень выраженности этих ответов значительно разнится и может зависеть от уровня резервов миокарда и степени декомпенсации СН. Также от 10 до 20% больных могут не отвечать на терапию, а еще у 15-20% проявляется обратная реакция на терапию (снижение ФИЛЖ, увеличение ДЛА и уровня BNP).

Инотропный эффект ЛС наиболее значимо проявляется у пациентов с исходно низкими резервами миокарда при ХСН. Вазодилатирующее воздействие на малый круг кровообращения отмечено во всех группах и подгруппах больных. Судя по коэффициентам корреляции, которые становятся значимыми при исходных величинах ДЛА ниже 40 мм рт.ст., снижение сопротивления легочных сосудов происходит вне зависимости от выраженности миокардиальной дисфункции. У больных с высокими значениями ДЛА и легочной гипертензией, обусловленной как миокардиальной, так и другой этиологией, отмечается наиболее выраженный эффект препарата. По-видимому, данное свойство ЛС позволяет расширить диапазон его применения у пациентов с дыхательной и полиорганной недостаточностью [6].

Положительное влияние препарата на СН подтверждается реакцией BNP, уровень которого снижается по мере нарастания степени выраженности эффектов ЛС в группах наиболее тяжелых пациентов. Все это позволяет думать о необходимости более раннего назначения ЛС у пациентов с СН.

Динамика показателей кровообращения в ответ на терапию ЛС может свидетельствовать о резервах

миокарда и позволяет осуществить выбор тактики лечения (реконструктивная хирургия, трансплантология, вспомогательная поддержка кровообращения). Применение лечебно-диагностической инфузии препарата, по-видимому, может являться альтернативной использованию добутаминового фармакологического теста, который в силу своих побочных эффектов (увеличение потребления миокардом кислорода, аритмогенный эффект) имеет ограничения в данной группе пациентов.

Для мониторинга эффективности препарата целесообразно использовать ФИЛЖ, ДЛА и уровень концентрации BNP, так как они наиболее выражено и достоверно отражают степень изменения функции миокарда на фоне лечения.

Наши данные, характеризующие положительное действие ЛС у больных с различной степенью выраженности СН, согласуются с опубликованными в последние три года выводами экспертов, которые подтверждают возможность более активного использования ЛС в терапии СН [7]. Итогом работы международных экспертных комиссий явилось введение препарата в список рекомендуемых лекарственных средств для лечения острой СН с нарушениями перфузии [8], в комплекс предоперационной медикаментозной подготовки и лечения интра- и послеоперационной СН при кардиохирургических операциях [9].

Заключение

ЛС является эффективным препаратом, который может использоваться в целях подготовки больных с СН к кардиохирургическим операциям. Наиболее чувствительными показателями эффективности ЛС являются ДЛА, ФИЛЖ и концентрация BNP. Самая высокая степень эффективности препарата наблюдалась при ФИ $\leq 40\%$, ДЛА ≥ 40 мм рт.ст. и уровне BNP ≥ 600 пг/мл. ЛС, применяемый при подготовке больных с СН к кардиохирургическим вмешательствам, может использоваться для оценки резервных возможностей миокарда.

Литературы

- Pollesello P, Papp Z, Papp JGy. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int. J. Cardiol.* 203; 2016: 543-8.
- Farmakis D, Alvarez J, Ben Gal T, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *International Journal of Cardiology* 222; 2016: 303-12.
- Bojun G, Zicheng L, Wong PC, et al. Levosimendan Treatment for Heart failure: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol.26, Issue 6, 2015: 1415-25.
- Treskatsch S, Balzer F, Geyer T, et al. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery. *Journal of Critical Care* 2015 Aug; 30(4): 859. e1-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.03.008.
- Landoni G, Pisano A, Lomivorotov V, et al. Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality: An Updated Consensus Process. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Aug 2. pii: S1053-0770(16)30281-6.
- Koster G, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Feb; 41(2): 203-21.
- Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Dec; 29(6): 1415-25.
- Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *International Journal of Cardiology* 218; 2016: 150-7.
- Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1; 184: 323-36.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА — ЕСТЬ ЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ ОБЪЕДИНЕНИЯ?

Бойцов С.А.¹, Самородская И.В.^{1,7}, Галявич А.С.², Белялов Ф.И.³, Вайсман Д.Ш.⁴, Явелов И.С.¹, Никулина Н.Н.⁵, Якушин С.С.⁵, Зайратьянц О.В.⁶, Какорина Е.П.⁷

Проблема создания синонимов и права их использования в практической работе очень важна поскольку множественные классификации приводят к проблемам в организации и оказании медицинской помощи, неверному статистическому учету. Данная статья представляет консенсус авторов по вопросам согласования/применения в клинической классификации синонимов терминов, указанных в МКБ-10, согласования современных клинических и морфологических понятий.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 63–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-63-71>

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, международная классификация болезней.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ³ФГБОУ ВО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск; ⁴ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России, Рязань; ⁶ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ⁷ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия.

Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, директор, Самородская И.В.* — д.м.н., руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения, Галявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, Белялов Ф.И. — профессор кафедры геронтологии и гериатрии, руководитель Кардиоаритмологического центра, Вайсман Д.Ш. — д.м.н., в.н.с., Явелов И.С. — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Никулина Н.Н. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Якушин С.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Зайратьянц О.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Какорина Е.П. — д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения, медицинской статистики и информатики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): samor2000@yandex.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ-10 — международная статистическая классификация болезней, ОКС — острый коронарный синдром, РФ — Российская Федерация.

Рукопись получена 25.10.2016

Рецензия получена 11.11.2016

Принята к публикации 18.11.2016

STATISTICAL, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CLASSIFICATIONS OF CORONARY HEART DISEASE — POSSIBLE TO UNITE?

Boytsov S.A.¹, Samorodskaya I.V.¹, Galyavich A.S.², Belyalov F.I.³, Vaisman D.Sh.⁴, Yavelov I.S.¹, Nikulina N.N.⁵, Yakushin S.S.⁵, Zayratyants O.V.⁶, Kakorina E.P.⁷

A problem of synonymy and synonyms legitimation is of big importance in practice, as multiple classifications lead to problems of organization and provision of medical care, and incorrect statistics. The article is a consensus of experts on the issue of agreement/implementation of clinical classifying of synonyms of terms listed in ICD-10, agreement on the modern clinical and morphological terms.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 63–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-63-71>

Key words: cardiovascular diseases, international classification of diseases.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Kazan State Medical University of the Ministry of Health, Kazan; ³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk; ⁴Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health, Moscow; ⁵Ryazan State Medical University of the Ministry of Health, Ryazan; ⁶A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Поводом для написания статьи послужила дискуссия, состоявшаяся 11 мая 2016г в Москве между участниками Круглого стола “Вклад болезней системы кровообращения (БСК) в структуру общей смертности: вопросы и проблемы” и Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) в ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России в рамках Всероссийской научно-практической конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России” [1].

Участники Круглого стола говорили о том, что неправильное заполнение медицинских свидетельств о смерти, несовершенная практика кодирования заболеваний, несоблюдение правил “Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра” (МКБ-10) по выбору первоначальной причины смерти, внесение изменений в определения заболеваний и отдельных состояний в клинические классификации, непонимание и отторжение клиницистами отдельных формулировок, используемых в МКБ-10, приводят к значи-

тельному искажению показателей смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации (РФ), усложняют статистическую оценку динамики и нозологической структуры смертности населения, препятствуют сопоставлению показателей смертности с другими странами; мониторингу, планированию и оценке эффективности программ профилактики и организации медицинской помощи [1].

В настоящее время между различными профессиональными медицинскими обществами и научными школами существуют трудности в согласовании отдельных понятий, терминов, а также критериев диагностики отдельных БСК. Сложилась ситуация, при которой по различным причинам (административным, с учетом профильности лечебного подразделения и стремления избежать расхождений диагнозов) при формулировании диагноза упускается клиническая сущность патологического процесса. Это также приводит к неверному статистическому учету, затрудняет процесс обучения студентов и ординаторов. Многие специалисты не знакомы или пренебрегают подходами, изложенными в МКБ-10, и настаивают на использовании формулировок диагнозов в соответствии с представлениями различных отечественных клинических и научных школ. Клиницисты не всегда согласны с предлагаемой МКБ-10 оценкой взаимосвязей между первоначальной причиной смерти и осложнениями, основным заболеванием и коморбидными состояниями. Одна из главных причин непонимания многих положений МКБ-10 в том, что изложенные в ней инструкции написаны для специалистов по статистике (для кодировщиков), наличие медицинского образования у которого не является обязательным в некоторых странах. Так, в США кодирование случаев смерти проводится специалистами по статистике, в то время как в бланках медицинских свидетельств о смерти, заполняемых врачами, графа “код по МКБ-10” вообще отсутствует. В России Приказом Минздрава России № 398 от 4 декабря 1996г “О кодировании (шифровке) причин смерти в медицинской документации” обязанность кодирования первоначальных причин смерти при заполнении медицинских свидетельств по МКБ возложена на руководителей учреждений здравоохранения, которая в последующем “переадресована” практикующим врачам — клиницистам, патологоанатомам, судебно-медицинским экспертам. Этот Приказ относился к МКБ-IX, но в последующем не пересматривался.

Кроме того, МКБ предусмотрена для стран с разным уровнем ресурсного обеспечения системы здравоохранения. Такие формулировки, как “Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная” (I25.0) и “Атеросклеротическая болезнь сердца” (I25.1), возможно, были предусмотрены только для тех мест, где медицинская помощь оказывается без наличия современного оборудования. Но несмотря на то,

что у кардиологов вызывает сомнение целесообразность использования в клинической практике терминов/кодов МКБ-10, которые не имеют ясных дефиниций и критериев диагностики, не “диагностируются” прижизненно и/или на вскрытии, доля смертей от причин, обозначенных такими кодами в медицинских свидетельствах о смерти (особенно среди пожилого населения) в России значительна. Согласно данным Росстата (2015г), доля смертей от таких причин, как “Атеросклеротическая болезнь сердца”, “Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная”, “Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная”, “Прочие формы хронической ишемической болезни сердца”, “Другие формы острой ишемической болезни сердца”, составляет 88% от числа умерших от ИБС в возрасте старше 60 лет.

В 2015г Российским обществом патологоанатомов и Профильной комиссией по патологической анатомии Минздрава России были утверждены клинические рекомендации “Правила формулировки патологоанатомического диагноза” и “Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX “болезни системы кровообращения” МКБ-10)”, которые привели в соответствие оформление медицинской документации патологоанатомами с требованиями МКБ-10 и рекомендациями Минздрава России [2-4]. Принятые в этих клинических рекомендациях Правила, были результатом консенсуса между кардиологами, патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами и решили ряд проблем, связанных с медицинскими, юридическими и экономическими аспектами формулирования заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов. В то же время, при создании рекомендаций не удалось по ряду позиций достичь компромисса со специалистами по статистике и МКБ, вследствие чего некоторые вопросы остаются открытыми.

Кроме того, мы обратили внимание на то, что в настоящее время в российской клинической практике используются классификации острого коронарного синдрома (ОКС) (2006г, 2007г, 2015г), стабильной стенокардии (2008г), но нет классификации, отражающей хронические формы ИБС (по классификации МКБ). Никто не отменял классификацию ИБС, разработанную ВОЗ (1979г), модифицированную ВКНЦ и принятую АМН СССР в 1984г, но ею невозможно пользоваться, т.к. такие клинические диагнозы не соответствуют терминам и кодам МКБ-10, в которую к тому же ежегодно вносятся уточнения и дополнения. Вносимые в МКБ изменения суммируются и утверждаются комитетом экспертов ВОЗ (WHO ICD-10 Update Reference Committee, основанный в 1999г) для применения всеми странами членами ВОЗ. Поэтому МКБ-10 от 2016г уже значительно отличается от принятой 43-й сессией Всемирной ассам-

блеи здравоохранения в 1989г и переведенной на русский язык в 1995г. В то же время официальной публикации ВОЗ русскоязычной версии МКБ-10 от 2016г не существует. В настоящее время Сотрудничающим центром ВОЗ в России по семейству международных классификаций планируется перевод новой версии МКБ-10 2016г, ее утверждение в ВОЗ и в Минздраве России [5]. В данной статье мы использовали свой (неофициальный) перевод. Следует отметить, что пока нет оснований рассчитывать на то, что разрабатываемая ВОЗ для использования в электронной среде МКБ-11 и представленная в 12-14 октября 2016г на конференции в Токио, в ближайшие несколько лет будет внедрена в практику. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/E139/B139_7-ru.pdf

Следует отметить, что проблемы статистической “интерпретации” клинических диагнозов (и наоборот) имеются, вероятно, во всех странах мира. Так, в США в практической работе врачи используют отличающиеся от МКБ-10 формулировки диагнозов. Для учета случаев обращения за медицинской помощью и компенсации затрат медицинским учреждениям используется клиническая модификация МКБ-10 (ICD-10-CM), созданная в США и не являющаяся документом ВОЗ. Для ведения регистров пациентов с определенным заболеванием/состоянием используются особые формулировки и созданное для этих целей программное обеспечение.

Учитывая все вышесказанное, следует обсудить вопрос о согласовании/применении в клинической классификации синонимов терминов, указанных в МКБ-10. Также требуется согласование современных клинических и морфологических понятий для того, чтобы практические врачи могли формулировать диагнозы, не нарушая общие принципы формулировки диагноза и используя современные клинические классификации и термины, и при этом не было бы случаев расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов по причине несоответствия терминологии, а специалисты по медицинской статистике могли бы корректно подобрать шифр МКБ-10. Проблема создания синонимов и права их использования в практической работе очень важна еще и потому, что применяемые компьютерные программы для обработки медицинских свидетельств о смерти возвращают как ошибочно заполненные те из них, в которых заболевания не записаны строго в терминах МКБ.

Понимая сложность и многогранность проблемы, авторский коллектив использовал консенсус как метод принятия решений для достижения согласия по основным вопросам. Все участники группы имели одинаковую возможность внести предложения, изменить или дополнить формулировку термина МКБ, таким образом, чтобы она в наилучшей степени отражала используемые в клинической практике понятия.

В обсуждении каждого термина участвовал каждый автор статьи и все авторы стремились к приемлемому для всех эффективному решению, используя компромисс для разрешения проблемы взаимоисключающих точек зрения внутри группы. Обсуждение проводилось заочно по электронной почте. Путем неоднократного обсуждения каждой рубрики МКБ-10, в том числе с присвоением кодов “0” — не согласен, “1” согласен полностью, “2” — согласен частично, нам удалось достигнуть консенсуса в понимании того, какой клинический термин наилучшим образом может соответствовать каждому коду МКБ-10 и его расшифровке. В данной статье мы предлагаем для обсуждения профессиональными сообществами врачей проект классификации ИБС. Представленный проект не является нормативным документом или рекомендациями по формулировке клинических диагнозов (в том числе посмертных, особенно при коморбидной патологии). Многие пункты данной классификации нуждаются в обсуждении и нахождении консенсуса, что изложено в тексте, представленном под таблицей 1, в то время как вопросам критериев каждой рубрики ИБС, формулированию заключительного клинического диагноза и определению первоначальной причины смерти при коморбидной патологии будет посвящена отдельная статья.

В первом столбце приведена классификация ИБС так, как она представлена в МКБ-10 от 2016г (перевод наш). Во втором столбце представлены рекомендации ВОЗ по применению данного кода для шифрования первоначальной причины смерти в соответствии с правилами МКБ-10 (вопрос о расширении диапазона запрещенных при заполнении свидетельства о смерти кодов каждая страна решает для себя сама). В третьем столбце указано, может ли данный код и/или формулировка первоначальной причины смерти применяться патологоанатомической службой (ПАС) в соответствии с рекомендациями Российского общества патологоанатомов и Профильной комиссии по патологической анатомии Минздрава России.

В четвертом столбце представлены формулировки, которые мы предлагаем для создания единой Российской клинической классификации ИБС, которая была бы “привязана” к рубрикам и кодам МКБ. Представленные в четвертом столбце формулировки не уточняют всех деталей, которые могут присутствовать в окончательной формулировке диагноза (например, в случае инфаркта миокарда (ИМ) в медицинской документации могут быть указаны подъем/отсутствие подъема сегмента ST, дата начала, может быть указан тип ИМ в соответствии с 3-м Универсальным определением).

В пятом столбце кратко сформулированы примечания, которые требуют дальнейшего обсуждения, более подробно дискуссионные вопросы представлены в тексте после таблицы 1.

Таблица 1

Проект классификации ИБС

1	2	3	4	5
• Классификация МКБ	МКБ	ПАС	Клиническая классификация	Примечания
I20 Стенокардия [грудная жаба]	-	-	Групповое понятие. Не применять	
I20.0 Нестабильная стенокардия Стенокардия: • нарастающая • впервые возникшая • прогрессирующая Промежуточный коронарный синдром Предынфарктный синдром Предынфарктная стенокардия	- ¹	-	Нестабильная стенокардия: в т.ч. впервые возникшая или прогрессирующая	
I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом Стенокардия: • ангиоспастическая • Принцметала • обусловленная спазмом • вариантная Спазм сердца Спазм коронарной артерии	- ¹	-	Стенокардия вазоспастическая	
I20.8 Другие формы грудной жабы Стенокардия напряжения Синдром замедленного коронарного кровотока Стабильная стенокардия Стенокардия	- ¹	-	Стабильная стенокардия с указанием функционального класса (1-4). Микрососудистая (микровазкулярная) стенокардия с указанием функционального класса (1-4)	
I20.9 Стенокардия неуточненная Стенокардия: — БДУ — кардиальная Грудная жаба Ангинозный синдром Ишемическая боль в груди Вазомоторная стенокардия Декубитальная стенокардия Стерналия	- ¹	-	Не применять	
I21 Острый ИМ Включен: ИМ, уточненный как острый или с установленной продолжительностью 4 недели (28 дней) или менее от начала	-	-	Групповое понятие. Не применять	См. текст ниже
I21.0 Острый трансмуральный ИМ передней стенки Трансмуральный ИМ (острый): • передней (стенки) БДУ • передневерхушечный • переднебоковой • переднеперегородочный	+	+	Острый ИМ с формированием патологических зубцов Q/QS (передний, с уточнением локализации)	См. текст ниже
I21.1 Острый трансмуральный ИМ нижней стенки Трансмуральный ИМ (острый): • диафрагмальной стенки • нижний(ей) (стенки) • нижнебоковой • нижнезадний	+	+	Острый ИМ с формированием патологических зубцов Q/ QS (нижний, с уточнением локализации)	См. текст ниже
I21.2 Острый трансмуральный ИМ других локализаций Трансмуральный ИМ (острый): • верхушечно-боковой • базально-боковой • верхнебоковой • боковой (стенки) БДУ • задний (истинный) • заднебазальный • заднебоковой • заднеперегородочный • перегородочный БДУ	+	+	Острый ИМ с формированием патологических зубцов Q/QS (с уточнением локализации)	См. текст ниже
I21.3 Острый трансмуральный ИМ неуточненной локализации Трансмуральный ИМ БДУ	+	- ²	Острый трансмуральный ИМ неуточненной локализации	

Таблица 1. Продолжение

I21.4 Острый субэндокардиальный ИМ ИМ без подъема сегмента ST Нетрансмуральный ИМ БДУ	+	+	Острый ИМ без подъема сегмента ST и без формирования патологических зубцов Q (с возможным указанием локализации)	
I21.9 ИМ острый неуточненный ИМ (острый) БДУ	+	- ²	Не применять	
I22 Повторный ИМ При кодировании заболеваемости эта рубрика предназначена для ИМ любой локализации, происшедшего в течение 4-х недель (28 дней) от начала предыдущего ИМ • распространенный • рецидивирующий • реинфаркт	- ³	-	Групповое понятие. Не применять	
I22.0 Повторный ИМ передней стенки Повторный ИМ (острый): • передний(ей) (стенки) БДУ • передневерхушечный • переднебоковой • переднеперегородочный	- ³	+	Рецидивирующий ИМ передней стенки (с указанием локализации)	
I22.1 Повторный ИМ нижней стенки Повторный ИМ (острый): • диафрагмальной стенки • нижний(ей) (стенки) БДУ • нижнебоковой • нижнезадней	- ³	+	Рецидивирующий ИМ нижней стенки (с указанием локализации)	
I22.8 Повторный ИМ других локализаций Повторный ИМ (острый): • верхушечно-боковой • базально-боковой • верхнебоковой • боковой (стенки) БДУ • задний (истинный) • заднебазальный • заднебоковой • заднеперегородочный • перегородочный	- ³	+	Рецидивирующий ИМ другой локализации	
I22.9 Повторный ИМ неуточненной локализации	- ³	- ²	Рецидивирующий ИМ неуточнённой локализации	
I23 Некоторые текущие осложнения острого ИМ	- ³	-	Осложнения ИМ. Не используется в качестве основного диагноза.	
I23.0 Гемоперикард как текущее осложнение острого ИМ	- ³	-	Не применять	Данные патологические процессы являются осложнениями, а не нозологическими формами, поэтому не могут быть основным заболеванием в диагнозе и первоначальной причиной смерти в медицинском свидетельстве о смерти. Данные коды используются исключительно при многофакторном кодировании диагноза, что в настоящее время в нашей стране отсутствует.
I23.1 Дефект межпредсердной перегородки как текущее осложнение острого ИМ	- ³	-	Не применять	
I23.2 Дефект межжелудочковой перегородки как текущее осложнение острого ИМ	- ³	-	Не применять	
I23.3 Разрыв стенки сердца без гемоперикарда как текущее осложнение острого ИМ	- ³	-	Не применять	
I23.4 Разрыв сухожильной хорды как текущее осложнение острого ИМ	- ³	-	Не применять	
I23.5 Разрыв сосочковой мышцы как текущее осложнение острого ИМ	- ³	-	Не применять	
I23.6 Тромбоз предсердия, ушка предсердия и желудочка сердца как текущее осложнение острого ИМ	- ³	-	Не применять	
I23.8 Другие текущие осложнения острого ИМ	- ³	-	Не применять	
I24 Другие острые ишемические болезни сердца	-	-	Групповое понятие. Не применять	
I24.0 Коронарный тромбоз, не приводящий к ИМ Коронарной (артерии) (вены): • эмболия • закупорка • тромбозэмболия	- ³	-		Код нельзя использовать для кодирования хронического тромбоза коронарной артерии (более 28 сут.). Спорным является термин "прерванный ИМ".

Таблица 1. Продолжение

I24.1 Синдром Дресслера Синдром постинфарктный Миокардиальный инфарктный синдром	+	+	Синдром Дресслера	Самостоятельная нозологическая единица для тех случаев, когда данная патология послужила причиной отдельной (повторной) госпитализации или иного самостоятельного случая оказания медицинской помощи.
I24.8 Другие формы острой ишемической болезни сердца Коронарная: — недостаточность (острая, подострая) — декомпенсация Ишемия субэндокардиальная Микроинфаркт сердца	+	+	Внезапная (острая) коронарная недостаточность	См. текст ниже
I24.9 Острая ИБС неуточненная	+	-	Не применять	
I25 Хроническая ИБС	-	-	Групповое понятие. Не применять	
I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	+	-	Не применять	
I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца Коронарная(ой) (артерии) • атерома • атеросклероз • болезнь • склероз Атеросклероз сердца Атеросклероз коронарный Атерома сердца Атерома миокарда Дегенерация сердца атероматозная Кардиосклероз Атеросклеротическая кардиопатия (кардиомиопатия) Непроходимость (стеноз, стриктура, сужение) коронарной артерии Склероз миокарда	+	+	Подтвержденный (документированный) атеросклероз-коронарной(ых) артерии(ий) без стенокардии Подтвержденный (документированный) атеросклеротический кардиосклероз	С указанием метода подтверждения (документирования). Патологоанатомические термины для данного кода: Атеросклеротический кардиосклероз, Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз
I25.2 Старый ИМ Излеченный ИМ Перенесенный в прошлом ИМ, диагностированный с помощью ЭКГ или другого специального исследования при отсутствии в настоящее время симптомов	- ³	-	Перенесенный ИМ	С указанием даты
I25.3 Аневризма сердца Аневризма: — стенки — желудочка	+	+	Хроническая аневризма сердца с указанием локализации (истинная, ложная)	
I25.4 Аневризма и расслоение коронарной артерии Коронарная артериовенозная фистула приобретенная	+	+	Аневризма и диссекция коронарной артерии. Коронарная артериовенозная фистула, приобретенная	
I25.5 Ишемическая кардиомиопатия	+	+	Ишемическая кардиомиопатия	
I25.6 Бессимптомная ишемия миокарда	+	-	Бессимптомная ишемия миокарда, подтвержденная (документированная) с помощью инструментальных методов	
I25.8 Другие формы хронической ИБС Любое состояние, указанное в рубриках I21-I22 и I24. -, уточненное как хроническое или установленной продолжительностью более 4 недель (более 28 дней) от начала заболевания Постинфарктный кардиосклероз	+	+	Атеросклероз коронарных шунтов или коронарных артерий трансплантированного сердца Атеросклероз коронарных артерий у пациента со стентированием коронарных артерий в анамнезе. Постинфарктный кардиосклероз	
I25.9 Хроническая ИБС неуточненная ИБС (хроническая)	+	- ²	Не применять	

Примечания: ¹ — не рекомендуется в статистике смертности; ² — после патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия не употребляется как неуточненное понятие; ³ — не используется в статистике смертности, названия рубрик в качестве диагноза не используются. Групповые понятия не могут использоваться в диагнозе без последующего уточнения характеристик, позволяющих присвоить данному случаю точный четырехзначный код по МКБ-10.

Сокращение: БДУ — без дополнительных уточнений.

Следует иметь в виду, что код с 4-м знаком “9” предназначен для кодирования преимущественно неуточненных состояний. Неуточненный диагноз правилами МКБ допускается как предварительный, а также в небольших медицинских организациях, когда нет возможности уточнения диагноза (нет соответствующей аппаратуры, имеются объективные сложности постановки диагноза из-за отсутствия “узких” специалистов). Однако в таких случаях необходимо проведение патологоанатомического вскрытия для выявления причин смерти и после вскрытия в патологоанатомическом диагнозе (и Медицинском свидетельстве о смерти) такие коды запрещены к применению правилами МКБ-10 и рекомендациями патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов. Следовательно, дискуссионным является вопрос о целесообразности использования в клинической классификации терминов с привязкой к кодам с 4-м знаком “9”.

Как было сказано ранее, ряд перечисленных в таблице 1 терминов и формулировок нуждается в уточнении и дальнейшем обсуждении. Кроме того, возможно, в дальнейшем потребуются разделение на клиническую классификацию (с указанием морфологических эквивалентов ряда понятий) и классификацию “клинически-связанных групп” (DRG), используемых для оплаты случаев медицинской помощи. Так, например, для случаев компенсации затрат медицинским учреждениям потребуются дополнительные разъяснения, каким образом формулировать диагноз и кодировать синдром стенокардии, который, с одной стороны, явился основным (то есть причиной обращения за медицинской помощью и потребовал определенных ресурсных затрат именно для диагностики и лечения данного синдрома), а с другой является осложнением/проявлением заболеваний, не относящихся к ИБС (например, гипертрофической кардиомиопатии или при системном васкулите, коронарите, аортальном стенозе любой этиологии, анемии) с учетом того, что по правилам МКБ осложнения не кодируются и не регистрируются, а лечение в непрофильном отделении может создать проблемы с оплатой.

Следует обратить внимание, что некоторые термины, используемые в отечественной и международной клинической практике, не полностью согласуются с МКБ, поэтому требуют пояснения и обсуждения в последующем.

1. Термины, используемые для оценки временных интервалов и количества ИМ.

- Согласно МКБ, “Острый инфаркт миокарда” (подрубрики I21.0-I21.9) — ИМ давностью (длительностью) до 4-х недель (28 суток включительно) или менее от его начала (вне зависимости от места оказания медицинской помощи). В том случае, если через 28 дней с момента возникновения первого ИМ снова развивается ИМ, его регистрируют как еще один острый ИМ (коды I21.0-I21.9). В диагнозе каждого

нового случая ИМ целесообразно указывать его дату. В отечественной практике для таких случаев используется понятие “повторный ИМ”.

- Если ИМ в любой области миокарда развивается менее чем через 28 суток от момента первого ИМ (от начала предыдущего инфаркта) то он расценивается как рецидивирующий (в качестве синонима в МКБ используется термин “повторный”). ВОЗ не разделяет рецидивирующие ИМ по глубине поражения (что с учетом факта рецидива далеко не всегда возможно). Если глубину поражения рецидивирующего ИМ установить возможно (например, если локализация острого и рецидивирующего ИМ не совпадают), то ее с позиций преемственности медицинской информации целесообразно вынести в диагноз, но на присвоение кода по МКБ-10 она не влияет.

- В отечественной медицине рецидивом считается ИМ, возникший после 3 суток от начала, предшествующего (“острого”) ИМ. Все новые события до 3-х суток считают “распространением зоны ИМ”, “затяжным течением ИМ” (что отражает характер течения “острого” ИМ и не является самостоятельной нозологической единицей в отличие от “рецидива ИМ”). Вне зависимости от используемых в отечественной клинической практике терминов для учета случаев оказания медицинской помощи без летального исхода при рецидивирующем ИМ в срок менее чем через 28 суток в МКБ используются коды I22.0-I22.9. Если случай рецидивирующего ИМ закончился летальным исходом, используются коды I21.0-I21.9.

- Через 29 дней и далее от начала развития ИМ случаи обращения за медицинской помощью, не сопровождающиеся ухудшением состояния (например, выписка рецепта, Д-наблюдение), регистрируют как “постинфарктный кардиосклероз”, с указанием даты ИМ, как заболевание впервые в жизни возникшее, со знаком “+”.

- Термин “старый ИМ” (синоним “излеченный ИМ”) используется для случаев выявления рубцовых изменений во время профилактических осмотров или оппортунистического скрининга при проведении инструментальных методов исследования.

2. Классификация ИМ по наличию/отсутствию подъема сегмента ST и патологического зубца Q.

Классификация ОКС, основанная на ЭКГ-признаках (ОКС с подъемом ST/без подъема ST), используется во всем мире при обращении за медицинской помощью и необходима для выбора тактики ведения пациента, срочности выполнения коронарографии и реваскуляризации. В МКБ-10 нет терминов: а) ОКС, поскольку он не является окончательным (заключительным) диагнозом, и б) ИМ с подъемом ST. Вместе с тем, клиническая модификация МКБ (США) содержит рубрики “ИМ с элевацией сегмента ST (код I21.0-I21.3)” и “ИМ без элевации сегмента ST” (I21.4), без указания на наличие или отсутствие

зубца Q или трансмуральность/крупноочаговость поражения. Код I21.9 в клинической классификации отсутствует. Однако, использование такой клинической классификации привело к странному парадоксу. Согласно данным национальной службы статистики США (<https://wonder.cdc.gov>), доля смертей с кодом I21.9 от общего числа умерших от ИМ в 2014г составила 99,8%, с кодом I21.4 зарегистрировано 0,09% и всего 14 случаев из 113982 с кодами, которые в клинической классификации относятся к ИМ с элевацией сегмента ST. Таким образом, использование современных клинических классификаций без адаптации к терминам и кодам МКБ-10 не приводит к улучшению пониманию причин и структуры смертности населения. Поэтому целесообразно обсудить использование терминов “наличие/отсутствие подъема сегмента ST” только как возможное дополнение к основной формулировке, указанной в таблице 1. Учитывая, что далеко не все клинические случаи могут быть описаны терминами МКБ-10, требуют согласования вопросы формулировки и кодирования тех случаев ОКС, при которых:

- в результате успешной своевременной реваскуляризации при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ или раннего наступления смерти патологические зубцы Q не сформировались;
- локализацию ИМ с помощью ЭКГ или визуализирующих методов установить сложно, но при этом размеры некроза на основании клинической картины и уровня тропонинов предполагаются большими (возможно, когда ИМ формируется на фоне предшествующих рубцов, гипертрофической кардиомиопатии, БЛПНГ и электрокардиостимуляции); при подготовке данной статьи был достигнут консенсус в отношении нецелесообразности использования термина и кода “I21.9 ИМ острый неуточненный”; однако этот вопрос требует обсуждения в контексте целесообразности использования кода и формулировки именно для данных случаев.

Дискуссионным является также вопрос продолжения использования в патологоанатомических диагнозах дополнительных морфологических терминов — “интрамуральный ИМ” “субэндокардиальный ИМ”, “трансмуральный ИМ”, помня о том, что прижизненная диагностика такого поражения возможна только с помощью визуализирующих методов (МРТ, перфузионная сцинтиграфия), в то время как ЭКГ не позволяет надежно оценивать объем поражения (ИМ с подъемом ST далеко не всегда в итоге “большой”, а без подъема ST далеко не всегда в итоге “маленький”).

Предметом обсуждения может стать вопрос целесообразности указания в диагнозе в качестве дополнительной информации типа ИМ в соответствии с 3-м универсальным определением (в частности, потому, что уверенное разграничение ИМ 1 и 2 типов возможно далеко не во всех случаях). С клинической

точки зрения важным дополнением в клиническом диагнозе является дата развития ИМ.

Необходимо обсудить определенные противоречия между правилами МКБ и клиническими рекомендациями, создаваемыми профессиональными сообществами врачей.

3. Внезапная сердечная смерть (ВСС).

В настоящее время все случаи ВСС, развившиеся у больного с ИБС (без доказательств развития ИМ), согласно клиническим рекомендациям РОП (2015) рекомендуется формулировать как “Внезапная коронарная смерть” и шифровать I24.8. Однако с учетом внесенных поправок и изменений, формулировка “внезапная коронарная смерть” в МКБ-10 отсутствует, есть формулировка “острая/подострая коронарная недостаточность”. Но термин “Острая коронарная недостаточность” с 2007г согласно клиническим рекомендациям РОП патологоанатомам категорически запрещено использовать [2-4]. Именно благодаря таким коллизиям в нашем Проекте классификации появился термин “внезапная (острая) коронарная недостаточность”, который безусловно нуждается в дальнейшем обсуждении.

Согласно клиническим рекомендациям ESC (2015) термин ВСС применяется в следующих случаях [5]:

- если врожденное или приобретенное потенциально фатальное заболевание сердца было диагностировано при жизни или
- на аутопсии выявлена патология сердечно-сосудистой системы, способная потенциально быть причиной смерти или
- если очевидные экстракардиальные причины смерти по данным аутопсии не выявлены, и нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной.

Исходя из данного определения к ВСС можно отнести все случаи смерти на фоне ИБС, использовать код I46.1 (ВСС, так описанная) и тогда, соответственно, это не войдет в статистику ИБС. Однако в соответствии с правилами МКБ-10 рубрики, в которых присутствует термин “смерть”, являются неточно обозначенными состояниями и не используются для обозначения первоначальной причины смерти.

Вероятно, ECS рекомендовало использовать термин ВСС в вышеописанных случаях в связи с тем, что даже в очень хорошо оборудованных клиниках не всегда удается установить причину ВСС. Так, в Канадском исследовании Casper (The Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry) часть пациентов исследователями были отнесены в группу “недиагностированных” состояний, поскольку ни при стандартном ни при дополнительных исследованиях (при жизни и после смерти) не удалось выявить такой патологии, как ИБС, спазм коронарных артерий, миокардит, дилатационная КМП, “неявные” типы синдрома Бругада, ранняя реполяризация желудочков, удлинение интервала QT, катехоламиновая поли-

морфная желудочковая тахикардия, идиопатическая желудочковая фибрилляция [6].

4. Терминология, используемая для описания стенокардии.

Код МКБ I20.1 (Стенокардия с документально подтвержденным спазмом) содержит несколько синонимов. Согласно представленному проекту предлагается использовать один термин. МКБ-10 содержит 2 синонима кода I20.8 (Другие формы стенокардии): “Стенокардия напряжения” и “Синдром замедленного коронарного кровотока”. В данный Проект “Синдром замедленного коронарного кровотока” не включен. Необходимо разработать критерии и условия применения данного термина. Не включены в Проект также понятийные термины, отражающие особенности течения болезни (“Стенокардия, рефрактерная к оптимальной медикаментозной терапии”, “Стабильная стенокардия в сочетании с эпизодами безболевой ишемии миокарда”, “Кардиальный синдром Х”) и синонимы термина “Нестабильная стенокардия” (код МКБ I20.0) “промежуточный коронарный синдром”, “предынфарктный синдром” как устаревшие. При летальном исходе любая стенокардия не может быть основным заболеванием — т.е. первоначальной причиной смерти (табл. 1).

5. Терминология, используемая для описания хронических форм ИБС.

Ряд терминов, используемых для хронических форм ИБС требует дополнительных согласований и определений, критериев установления диагноза (или его исключения из употребления в качестве заключительного клинического диагноза). Например, формулировку “Атеросклеротическая болезнь сердца” (код I25.1) нами предлагается заменить на “Подтвержденный (документированный) атеросклероз коронарной артерии без стенокардии”. Профессиональное сообщество кардиологов, вероятно, должно прийти к консенсусу, насколько обоснована/целесообразна такая замена, согласовать методы и критерии установления

такого диагноза. Необходимо согласовать также целесообразность использования в качестве клинического диагноза (первоначальной причины смерти или коморбидного заболевания, указываемого в части II медицинского свидетельства о смерти), термина “Атеросклеротический кардиосклероз” или “Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз” (зарубежный морфологический синоним — “диффузная или мелкоочаговая атрофия кардиомиоцитов с интерстициальным фиброзом миокарда”). Является ли диагноз “Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз” исключительно патологоанатомическим (то есть, морфологическим эквивалентом целого ряда клинических диагнозов) или такой диагноз правомочен на основании применения визуализирующих методов исследования (МРТ, ПЭТ)? Кроме того, вне данного проекта классификации остались случаи хронических форм ИБС у пациентов после стентирования или коронарного шунтирования (целесообразность/необходимость указания в диагнозе и отдельного учета в статистике данных случаев).

Хотелось бы обратить внимание, что в настоящее время разрабатываемые ВОЗ правила МКБ и обновления, вносимые в классификацию, не полностью соответствуют (а для разных стран иногда и противоречат) клиническим рекомендациям (guidelines) по тактике ведения больных, публикуемых профессиональными сообществами врачей. Обновления МКБ следуют с некоторым опозданием по отношению к клиническим рекомендациям, в то же время клинические рекомендации разных стран и разных профессиональных сообществ содержат разногласия по отдельным позициям. И это, безусловно, приводит к проблемам сопоставления информации о причинах и уровне распространенности отдельных заболеваний и смертности от них в разных странах. Считаем целесообразным продолжить дискуссию как на страницах журнала, так и в рамках какого-либо всероссийского форума для выработки консенсусного документа по этой проблеме.

Литература

1. Resolution of the Round table. The contribution of diseases of the circulatory system in the structure of overall mortality: questions and problems. DOI:10.17116/profmed201619358-61. Profilakticheskaya meditsina 2016;19(3): 58-61 (Russian). Резолюция Круглого стола. Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы. Профилактическая медицина. 2016; 19(3): 58-61. Statistical classification of diseases and related health problems. 10th Revision. Instruction manual. 5th edition. WHO 2016:252p.
2. Zayratyants OV, Kakturskiy LV. Formulation and comparison of clinical and pathoanatomical diagnoses: Reference book: 2nd ed.M.: MIA, 2011.576 p. Russian (Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: Справочник. 2-е изд.М.: МИА, 2011.576 с).
3. Formulation of the pathoanatomical diagnosis. Clinical recommendations. Ed. GA Frank, OV Zayratyants, PG Mal'kov, LV Kakturskiy. Russian society of pathologists. M.: "Prakticheskaya medicina", 2016.96 p. Russian (Формулировка патологоанатомического диагноза. Клинические рекомендации. Под ред. Г.А. Франка, О.В. Зайратьянца, П.Г. Малькова, Л.В. Кактурского. Российское общество патологоанатомов. М.: "Практическая медицина", 2016.96 с).
4. Zayratyants OV, Mishnev OD, Kakturskiy LV. Coronarogenic and none coronarogenic necroses of myocardium. Acute coronary syndrome and myocardial infarction (definitions, statistics, classifications, criteria of diagnostics). In: Presentations of reports of the Moscow society of pathologists. VI (March-May, 2014). Ed. by OV Zayratyants. M.: OOO Novik, 2014: 175-211. Available at: <http://www.histoscan.com>. Russian (Зайратьянц О.В., Мишнев О.Д., Кактурский Л.В. Коронарогенные и некоронарогенные некрозы миокарда. Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (дефиниции, статистика, классификации, критерии диагностики). В: Сб. презентаций докладов Московского общества патологоанатомов. Вып. I (март-май 2014 г.). Под ред. О.В. Зайратьянца. М.: ООО “Новик”, 2014: 175-211. Доступно по: <http://www.histoscan.com>).
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. Eur Heart J 2015; 36: 2793-867.
6. Herman AR, Cheung C, Gerull B, et al. Outcome of Apparently Unexplained Cardiac Arrest: Results From Investigation and Follow-Up of the Prospective Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016 Jan; 9(1): e003619. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003619.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Белялов Ф. И.

Ишемическая болезнь сердца вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность населения. В статье обсуждаются особенности диагностики и лечения хронической ишемической болезни сердца у пациентов старшего возраста. Ведение таких пациентов затрудняется частой коморбидностью, снижением познавательных возможностей, повышением риска побочных эффектов лекарств, ограниченными ресурсами для выбора оптимального лечения.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 72–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-72-76>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, гериатрия.

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия.

Белялов Ф. И. — д. м. н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 17.01.2016

Рецензия получена 25.10.2016

Принята к публикации 01.11.2016

THE SPECIFICS OF ISCHEMIC HEART DISEASE MANAGEMENT IN ELDERLY

Belyalov F. I.

Ischemic heart disease impacts greatly the morbidity and mortality of population. The article focuses on the specifics of diagnostics and treatment of chronic coronary heart disease in patients of older age. Management of this kind of patients is complicated with comorbidity, cognition decline, increased risk of side effects, reduced range of treatment options.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 72–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-72-76>

Key words: ischemic heart disease, elderly, geriatrics.

SBEI APE Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia.

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) находится в фокусе научных исследований, т.к. последствия атеросклероза коронарных сосудов приводят почти к половине смертей населения. Опыт ряда стран показывает возможность значительного снижения смертности от ИБС у пожилых лиц и стариков при адекватной терапии [1]. В настоящей работе сделана попытка обобщить данные зарубежных исследований по диагностике и лечению ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста и помочь практикующим врачам проводить соответствующее лечение более эффективно и безопасно.

С увеличением возраста повышается частота сопутствующих заболеваний, осложнений терапии, уменьшаются ресурсы, которые пациент может выделить на повышение качества лечения. Существенно позднее пожилые пациенты получают адекватную помощь при развитии острых коронарных заболеваний.

Сложности ведения пожилых пациентов во многом связаны со снижением познавательных способностей, включая деменцию и болезнь Альцгеймера, а более легкие когнитивные нарушения находят у 22% лиц старше 70 лет [2].

Диагностика. Выявление ИБС у пожилых лиц и стариков облегчается высокой частотой стенозиру-

ющего коронарного атеросклероза. Например, у мужчины 75 лет даже при атипичном дискомфорте в груди определяется высокая претестовая вероятность ИБС, составляющая 69% согласно модифицированной модели Diamond-Forrester [3].

С другой стороны, повышенная частота малосимптомных и атипичных форм стенокардии и инфаркта миокарда, трудность оценки симптомов при ограничении физической активности, снижении памяти, наличие нескольких коморбидных болезней, включая обструктивные заболевания легких и сахарный диабет, могут существенно затруднить клиническую оценку пациента.

Нередко практикующие врачи расценивают одышку, атипичный дискомфорт в груди как эквиваленты стенокардии. В то же время, во многих случаях ишемическая природа симптома не подтверждается связью с нагрузкой, которую требуется прекратить для устранения симптома, эффектом быстродействующих нитратов и других антиангинальных препаратов, объективными тестами. Следует отметить, что дискомфорт в груди при нагрузке, даже типичный для ИБС, не коррелирует тесно с результатами стресс-тестов и коронарной ангиографии [4].

Электрокардиограмма (ЭКГ) у пожилых характеризуется нарушениями реполяризации в виде депрессии сегмента ST и снижения амплитуды зубца T, медленным нарастанием зубца R в отведениях V_{1-3} . Несмотря на неспецифический характер нарушений реполяризации, последние чаще ассоциируются с наличием заболевания сердца. У 4% определяется атриовентрикулярная блокада I степени, а у 9% — желудочковая экстрасистолия, которая не является независимым предиктором внезапной смерти и не требует антиаритмического лечения при малосимптомной форме и отсутствии кардиомиопатии, ассоциированной с экстрасистолией [5, 6].

Нагрузочный тест с ЭКГ рекомендуется для диагностики ИБС при промежуточной претестовой вероятности (15-65%), фракции выброса левого желудочка $\geq 50\%$, и характеризуется высокой чувствительностью при более низкой специфичности у пациентов старше 60 лет [7]. В случае претестовой вероятности обструктивной ИБС 66-85% или фракции выброса левого желудочка $< 50\%$ предпочтительнее визуальные стресс-тесты.

Стресс-тест позволяет оценить функциональные возможности пациента и помочь в разработке оптимальной программы физической реабилитации. Однако, требуемая нагрузка может быть выполнена далеко не у всех пожилых пациентов ввиду сопутствующего остеoarтроза, хронической обструктивной болезни легких, болезни периферических артерий. Затрудняют оценку теста и неспецифические нарушения реполяризации на электрокардиограмме покоя. Кроме того, с возрастом снижаются физические возможности. Поэтому у пациентов старшего возраста вместо физической нагрузки часто предпочтительнее стресс-тест с вазодилататором или добутамином.

В тех случаях, когда не удастся выполнить нагрузочный тест, может быть полезно холтеровское мониторирование. У пожилых пациентов в связи с высокой частотой коронарного атеросклероза бессимптомную депрессию сегмента ST целесообразно трактовать как ишемию миокарда, тем более, что данный феномен ассоциируется с повышением риска коронарных событий и смертности.

У пожилых пациентов компьютерная томографическая коронарная ангиография может выявить больше пациентов, подходящих для реваскуляризации, чем стресс-тест, и с очень высокой вероятностью исключает коронарную обструкцию [8]. Этот метод рекомендуют при невысокой промежуточной вероятности (15-50%) обструктивной ИБС, отсутствии выраженного ожирения и коронарного кальциноза [7].

Контроль факторов риска. Оптимальный образ жизни пожилых пациентов может снизить частоту госпитализаций и затрат на лечение при симптомной

ИБС [9]. Особенно важна достаточная аэробная физическая активность, которая регистрировалась только у 14% мужчин и 8% женщин старше 64 лет. У женщин, которые проводят сидя более 6 ч в день, общая смертность была выше на 34%, по сравнению с сидящими до 3 ч [10].

Отказ от курения при длительном стаже представляется очень трудной задачей, однако может повысить выживаемость и снизить риск сердечных катастроф даже у пациентов после 80 лет [11].

Лечение гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом входит в число мероприятий по контролю факторов риска. Вместе с тем, нормализация гликемии не влияет существенно на риск сердечно-сосудистых заболеваний, зато эпизоды даже нетяжелой гипогликемии ассоциируются с повышением смертности [12]. Поэтому важнее избежать гипогликемических состояний, нежели проводить интенсивную антигипергликемическую терапию. С этих позиций, нежелательны препараты сульфонилмочевины (включая гликлазид), которые стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой и могут повысить риск неблагоприятных сердечных событий [13-15]. Более предпочтительными выглядят препараты, увеличивающие чувствительность тканей к инсулину (метформин, пиоглитазон), влияющие на секрецию инсулина через инкретины (ингибиторы дипептидилпептидазы-4) или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин).

У пациентов с ИБС статины применяются обязательно, независимо от уровня холестерина в крови. Это единственный класс медикаментов, который оказывает существенное позитивное влияние на атеросклеротическую бляшку путем подавления воспаления, укрепления капсулы, уменьшения объема атеромы. Важно отметить, что статины эффективны даже при исходно низком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности [16]. Прием статинов сохраняет 1 жизнь на 28 пожилых лиц и стариков с ИБС, леченных препаратами в течение пяти лет, а также снижает частоту нефатальных инфарктов миокарда на 26%, а инсультов — на 25% [17]. Статины могут снизить смертность почти на треть в течение первого года лечения пациентов старше 80 лет после инфаркта миокарда [18]. Согласно последним рекомендациям, пациентам старше 75 лет с ИБС целесообразно назначить терапию умеренными дозами статинов (розувастатин 5-10 мг, аторвастатин 10-20 мг), добиваясь снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 30-50% [19]. В старшей возрастной группе может полезным и более активное лечение статинами [20, 21]. По данным анализа FDA статины редко вызывают когнитивные нарушения у лиц старше 50 лет и этот эффект не связан независимо с возрастом. Хотя прием высоких доз статинов ассоциируется с повышением частоты мышечных

расстройств, утомляемости при физической нагрузке, сахарного диабета, польза препарата очевидно перевешивает риски [22].

Противотромботическая и антиангинальная терапия. Лечение хронических заболеваний представляет нередко большие сложности у пациентов пожилого и старческого возраста. С одной стороны, увеличивается профилактический эффект препаратов ввиду исходно высокого риска сосудистых событий. С другой стороны, снижается приверженность к терапии, в том числе связанная с повышенной чувствительностью к действию препаратов, большим числом принимаемых лекарств, нарушением памяти, убежденностью в опасности химических веществ, сопутствующей депрессией, низким уровнем дохода, а также возрастанием риска побочных эффектов препаратов. Вместе с тем, желание жить дольше, поддержка родных способствуют выполнению рекомендаций врача.

Лечение аспирином у пациентов старшего возраста значительно увеличивает риск кровотечений. Для профилактики абдоминальных кровотечений целесообразно снизить дозу аспирина до 75–81 мг, избегать комбинации препаратов с другими потенциально опасными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), а при наличии других факторов риска кровотечений добавляют ингибиторы протонной помпы. Важно учитывать также профилактический эффект аспирина в отношении риска рака (колоректального, пищевода, желудка) и онкологической смертности [23].

Бета-блокаторы остаются ведущими препаратами в лечении ИБС, особенно, после инфаркта миокарда. Бета-блокаторы успешно контролируют стенокардию напряжения, эффективны при систолической дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, предсердных и желудочковых аритмиях. Медленное титрование дозы бета-блокаторов позволяет снизить риск выраженной брадикардии и других побочных эффектов. При наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких селективные бета-блокаторы редко вызывают сужение дыхательных путей, не препятствуют эффекту бета-агонистов [24, 25].

Антагонисты кальция не хуже бета-блокаторов контролируют стенокардию напряжения и предпочтительнее при коронарном вазоспазме (стенокардия покоя, ночная, с варибельным порогом нагрузки, холодовая). Препараты группы верапамила нежелательны при нарушениях сократимости миокарда, но могут быть эффективными при предсердных и желудочковых аритмиях. Пролонгированные формы недигидропиридиновых препаратов сложнее использовать, т.к. возникают трудности с титрованием дозы препаратов.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция, среди которых доминирует амлодипин, хорошо титруются, но могут вызывать периферические отеки и ортостатическую гипотензию.

Нитраты применяются реже, т.к. вызывают головную боль, ортостатическую гипотензию, негативно взаимодействуют с препаратами, улучшающими эрекцию, и, кроме того, характеризуются развитием привыкания.

Применение вазодилататоров у пациентов старшего возраста может сопровождаться повышенным риском ортостатических реакций, особенно нежелательных при наличии выраженного остеопороза с риском переломов. Сахарный диабет, применение других препаратов (например, диуретиков или альфа-блокаторов) увеличивают риск ортостатических реакций.

В исследовании SIGNIFY добавление к основному лечению ивабрадина снизило частоту сокращений сердца на 10 ударов в мин, однако не изменилась частота сердечно-сосудистых смертей и инфаркта миокарда, а у пациентов II–IV функционального класса стенокардии риск даже увеличился на 18%. Хотя в подгруппе пациентов старше 65 лет повышения риска сердечно-сосудистых событий выявлено не было, данных по анализу исходов в зависимости от тяжести стенокардии исследователи пока не предоставили [26]. Следует учитывать также возможное повышение риска фибрилляции предсердий при употреблении ивабрадина (>1% согласно инструкции FDA, которая лишь в 2015г одобрила препарат для пациентов с дисфункцией левого желудочка с фракцией выброса $\leq 35\%$ и частотой сердечных сокращений ≥ 70 в мин, несмотря на максимальную дозу бета-блокатора).

Проблемы с переносимостью препаратов и коморбидностью привлекают к использованию антиангинальных средств, повышающих устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии. Наряду с триметазидином заслуживает внимания ранолазин, обладающий антиаритмическим и антигипергликемическим потенциалом.

Реваскуляризация. Нередко преклонный возраст пациентов является сдерживающим фактором при выборе инвазивного лечения обструктивного коронарного атеросклероза. В то же время, у пациентов 75 лет и старше со стабильной стенокардией II–IV класса даже комбинированная антиангинальная терапия не имеет эффекта в 43% случаев [27]. Повышение риска периперационных осложнений, включая кровотечения, обычно компенсируется большей пользой от улучшения коронарного кровотока, что сохраняет соотношение польза/риск в приемлемом диапазоне.

Чрескожное коронарное вмешательство не снижает смертность, но повышает качество жизни, особенно при тяжелой стенокардии [28]. Такие исходы

наблюдаются как у пациентов до 65 лет, так и у пациентов более старшего возраста. Современная технология реваскуляризации позволяет проводить вмешательства даже у пациентов 85 лет и старше без снижения эффективности и с приемлемым риском [29, 30]. У пациентов 75 лет и старше, как и у более молодых пациентов, радиальный доступ снижает риск кровотечений и осложнений в месте сосудистого доступа [31].

Активные дискуссии в отношении преимуществ стентов различной модификации еще не завершены. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование XIMA не выявило различий между голометаллическими и выделяющими лекарства стентами у пациентов старше 80 лет по первичному исходу, включающему сердечно-сосудистые события и кровотечения. В то же время, частота инфарктов миокарда и повторных реваскуляризаций была выше в группе с голометаллическими стентами [32, 33]. У пациентов после 80 лет по данным регистров RESEARCH и T-SEARCH имплантация стентов с лекарственным покрытием позволила снизить риск сосудистых событий на 50% по сравнению с голометаллическими стентами [34]. При выборе стентов можно учесть информацию о большей безопасности современных полимерных стентов, выделяющих эверолимус (Xience) или зотаролимус (Rezolute) [35, 36].

Традиционно у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии или нескольких ветвей, снижением сократимости левого желудочка, сахарным диабетом предпочтение отдается коронарному шунтированию, которое, в отличие от чрескожного коронарного вмешательства, может повысить выживаемость [37]. В последние годы смертность при коронарном шунтировании пожилых лиц существенно снизилась и в большинстве случаев операции оправданы даже у восьмидесятилетних пациентов [38]. Вместе с тем, у лиц старшего возраста повышается риск периоперационных осложнений и большую проблему представляют послеоперационные инсульты и когнитивные нарушения, частота которых при выписке пациентов достигает 56% [39].

Литература

1. Veledar E, Fazel R, Shaw L, et al. Analyzing recent trends in coronary heart disease (CHD) deaths among the elderly in the United States using data from official statistical sources. *Med. Arch.* 2010; 64(5): 281-3.
2. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(6): 427-34.
3. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur. Heart. J.* 2011; 32(11): 1316-30.
4. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *American Heart Journal.* 2014; 167: 846-52.e2.
5. Practice of Geriatrics by Edmund H. Duthie, 4rd edition. 2007. 681 p.
6. Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace.* 2013; 15(5): 735-41.
7. European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 2013; 34: 2949-3003.
8. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of Coronary CT Angiography or Stress Testing With Subsequent Utilization and Spending Among Medicare Beneficiaries. *JAMA.* 2011; 306(19): 2128-36.
9. Zeng W, Stason WB, Fournier S, et al. Benefits and costs of intensive lifestyle modification programs for symptomatic coronary disease in Medicare beneficiaries. *American Heart Journal.* 2013; 165(5): 785-92.
10. Patel AV, Bernstein L, Deka A, et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 419-29.
11. Gellert C, Schüttler B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 837-44.
12. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes: A nationwide population-based study. *Diabetes Care.* 2013; 36(4): 894-900.

Поэтому у пациентов старшего возраста с показаниями к коронарному шунтированию и с повышенным риском повреждения мозга следует рассмотреть использование современных стентов, выделяющих лекарства, эффективность которых приближается к таковой при коронарном шунтировании [40-42].

Коморбидность. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Анализ 10-летнего австралийского исследования больных шестью хроническими болезнями показал, что среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 60% имели артрит, 20% — сахарный диабет, 10% — бронхиальную астму или психические проблемы [43]. Коморбидность увеличивает тяжесть ИБС, частоту госпитализаций, ухудшает прогноз.

Лечение нескольких заболеваний требует учета влияния медикаментов на сердечно-сосудистые риски и эффекты других препаратов. Например, использование нестероидных противовоспалительных препаратов, за исключением, возможно, напроксена, увеличивает риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и других событий [44]. Применение ингалируемых бронходилататоров, в отличие от кортикостероидов, также может повысить риск сердечно-сосудистых событий [45-46].

Кроме того, большее число рекомендованных препаратов приводит к снижению приверженности к лечению, включая жизненно важные медикаменты [47]. Оптимизация избыточного лечения, назначенного разными специалистами, должна осуществляться под контролем участкового терапевта, врача общей практики или мультидисциплинарной командой.

Заключение

Таким образом, диагностика и лечение ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста в целом не отличается от ведения более молодых пациентов. Однако знание особенностей стареющего организма, своеобразия проявлений заболевания в преклонном возрасте, повышенного риска осложнений лечения, может помочь практикующим врачам более успешно контролировать это опасное заболевание.

13. Li Y, Hu Y, Ley SH, et al. Sulfonylurea Use and Incident Cardiovascular Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Prospective Cohort Study Among Women. *Diabetes Care*. 2014; 37: 3106-13.
14. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1900-8.
15. Mogensen UM, Andersson C, Loldrup Fosbøl E, et al. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality-a retrospective nationwide study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107(1): 104-12.
16. Boekholdt S, Hovingh G, Mora S, et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Statin Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(5): 485-94.
17. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 37-45.
18. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and Cancer Mortality in Very Elderly Post-Myocardial Infarction Patients Receiving Statin Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(13): 1362-9.
19. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (25 Pt B): 2889-934.
20. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of Using High- or Low-Dose Atorvastatin in Patients 65 Years of Age or Older with Stable Coronary Heart Disease. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 1-9.
21. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation.* 2007; 115(6): 700-7.
22. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172(15): 1180-2.
23. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *The Lancet.* 2012; 379(982): 1602-12.
24. Farland MZ, Peters CJ, Williams JD, et al. b-Blocker Use and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Ann. Pharmacother.* 2013; 47(5): 651-6.
25. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of cardioselective β -blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40(6): 2051-65.
26. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N. Eng.J. Med.* 2014; 371: 1091-9.
27. Bonetti PO, Kaiser C, Zellweger MJ, et al. Long-Term Benefits and Limitations of Combined Antianginal Drug Therapy in Elderly Patients with Symptomatic Chronic Coronary Artery Disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2005; 10: 29-37.
28. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N. Eng.J. Med.*, 2007; 356: 1503-16.
29. Rana O, Moran R, O'Kane P, et al. Percutaneous Coronary Intervention in the Very Elderly (≥ 85 Years). *Br. J. Cardiol.* 2013; 20: 27-31.
30. Bainey KR, Selzer F, Cohen HA, et al. Comparison of Three Age Groups Regarding Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *The American journal of cardiology.* 2012; 109(2): 195-201.
31. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, et al. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *American Heart Journal.* 2015; 170(5): 880-6.
32. de Belder A, de la Torre Hernandez JM, Lopez-Palop R, et al. A Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Octogenarians: The XIMA Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(14): 1371-5.
33. Mangiacapra F, Ricottini E, Di Gioia G, et al. Comparison Among Patients ≥ 75 Years Having Percutaneous Coronary Angioplasty Using Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents. *American Journal of Cardiology.* 2015; 115: 1179-84.
34. Jin MC, Yoshinobu O, Nicolo P, et al. Comparison of Five-Year Outcome of Octogenarians Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *The American journal of cardiology.* 2010; 106(10): 1376-81.
35. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice. *B.M.J.* 2013; 347: f6530.
36. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short and Long-Term Outcomes with Drug Eluting and Bare Metal Coronary Stents. *Circulation.* 2012; 125(23): 2873-91.
37. Zhang Z, Kolm P, Grau-Sepulveda MV, et al. Cost-Effectiveness of Revascularization Strategies: The ASCERT Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(1): 1-11.
38. Maganti M, Rao V, Brister S, et al. Decreasing mortality for coronary artery bypass surgery in octogenarians. *Can. J. Cardiol.* 2009; 25: e32-e35.
39. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85(3): 872-9.
40. Hannan EL, Zhong Y, Berger PB, et al. Comparison of Intermediate-Term Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stents for Patients ≥ 75 Years of Age. *The American journal of cardiology.* 2014; 113(5): 803-8.
41. Conrotto F, Scacciarella P, D'Ascenzo F, et al. Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions or Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease in Octogenarians. *The American journal of cardiology.* 2014; 113: 2007-12.
42. Alam M, Virani SS, Shahzad SA, et al. Comparison by Meta-Analysis of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With a Mean Age of >70 Years. *The American journal of cardiology.* 2013; 112(5): 615-22.
43. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health.* 2008; 8: 221. doi:10.1186/1471-2458-8-221.
44. FDA Briefing Document Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee February 10-11, 2014. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm383180.pdf>
45. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA. Intern. Med.* 2013; 173(13): 1175-85.
46. Ogale SS, Lee TA, Au DH, et al. Cardiovascular Events Associated With Ipratropium Bromide in COPD. *Chest.* 2010; 137(1): 13-9.
47. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The Implications of Therapeutic Complexity on Adherence to Cardiovascular Medications. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171(9): 814-22.

СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Петрова М. М.¹, Прокопенко С. В.¹, Еремина О. В.¹, Можейко Е. Ю.¹, Каскаева Д. С.¹, Ганкин М. И.²

Цель. Изучить состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), и оценить влияние цитиколина на состояние высших мозговых функций в ранний и более поздний периоды после перенесенного оперативного вмешательства.

Материал и методы. На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск) обследовано 66 пациентов с диагнозом ИБС мужского и женского пола. Пациенты были разделены на две группы. В основной группе (n=36) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (Цераксон): внутривенно за сутки до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, затем в течение 7 суток после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут. внутрь в течение 2 месяцев. В группе сравнения (n=30) в периоперационном периоде нейропротекция не проводилась.

Результаты. К 12-му месяцу после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. В контрольной группе через 12 месяцев после операции КШ когнитивные функции вернулись к дооперационному уровню лишь по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение).

Заключение. Нейропротективная терапия цитиколином может рассматриваться как метод, позволяющий улучшить состояние когнитивных функций пациента после таких повреждающих воздействий, как операция с применением ИК, и, тем самым, достичь наиболее высокого уровня повседневного функционирования пациентов после КШ.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 77–84

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-77-84>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, коронарное шунтирование, транскраниальная доплерография.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, Россия.

Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Прокопенко С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, Еремина О. В.* — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Можейко Е. Ю. — д.м.н., доцент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Ганкин М. И. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики.

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

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ЛСК — линейная скорость кровотока, СМА — средняя мозговая артерия, ССЗ — сердечно-сосудистыми заболеваниями, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ТКД — транскраниальная доплерография, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЦНС — центральная нервная система, RI — индекс резистентности, Vps — пиковая систолическая скорость.

Рукопись получена 14.11.2016

Рецензия получена 27.01.2017

Принята к публикации 03.02.2017

CEREBRAL CIRCULATION AND COGNITION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE UNDERWENT CORONARY BYPASS OPERATION

Petrova M. M.¹, Prokopenko S. V.¹, Eremina O. V.¹, Mozheyko E. Yu.¹, Kaskaeva D. S.¹, Gankin M. I.²

Aim. To assess the condition of cerebral circulation and cognitive functions in patients with coronary heart disease (CHD), underwent coronary bypass (CBG) operation under on-pump conditions and to evaluate the influence of citicoline on the higher brain functions at earlier and delayed periods post-surgery.

Material and methods. In the Federal center of cardiosurgery (Krasnoyarsk city) 66 patients studied, with diagnosis CHD. Patients selected to 2 groups. Main group (n=36) as a medium for cerebral neuroprotection we used citicoline (Ceraxon): intravenous, 1 day before surgery, 1000 mg on 200 mL of saline, and then for 7 days after surgery, with further intake of the drug 900 mg/daily for 2 months. In comparison group (n=30) there was no neuroprotection in peri-operation period.

Results. By the 12th month after surgery, cognition returned to baseline values. In controls, by 12 months after CBG, cognition returned to baseline only by the test "visual memory" of 5 words (direct remembering).

Conclusion. Neuroprotection by citicoline might be a method for improvement of cognition in patients after such damaging events as on-pump operation, and therefore make it to reach higher level of daily functioning of post-CBG patients.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 77–84

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-77-84>

Key words: coronary heart disease, cognition impairment, coronary bypass, transcranial Doppler study.

¹V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Хирургическая реваскуляризация миокарда путем такой операции, как аортокоронарное шунтирование (АКШ), на настоящий момент является наиболее эффективным способом лечения ишемической

болезни сердца (ИБС), снижающим риск развития сосудистых осложнений [1]. Вместе с тем, давно известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) после операции коронарного

шунтирования (КШ) в послеоперационном периоде существует проблема нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС). Поражение ЦНС является одним из основных осложнений коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК) [2, 3]. Высокий уровень развития кардиохирургических технологий привел к значительному снижению частоты развития тяжелых неврологических осложнений, таких как инсульт и послеоперационный делирий. На первый план выходят менее выраженные нарушения, проявляющиеся, в первую очередь, изменениями высших психических (когнитивных) функций. Вместе с тем, у пациентов с развившимися цереброваскулярными осложнениями послеоперационный период протекает менее благоприятно. Известно, что послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) может привести к более тяжелому когнитивному расстройству — деменции, которая препятствует деятельности пациентов как профессиональной, так и социальной, что связано с социальной дезадаптацией и ранней инвалидизацией [4, 5]. Развитие ПОКД может привести не только к повышению частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, но к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре и периода восстановления после операции, что приводит к увеличению финансовых затрат на лечение.

Актуальность проблемы профилактики послеоперационных когнитивных нарушений встала в последнее время особенно остро и продиктована высокой частотой их встречаемости, удлинением сроков госпитализации, увеличением осложнений, ухудшением качества жизни пациента, увеличением стоимости лечения, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции [3, 6]. Вместе с тем, вопросы профилактики нарушений когнитивных функций при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК до сих пор остаются во многом нерешенными [7, 8]. Данная проблема особенно актуальна у пациентов трудоспособного возраста, у которых послеоперационное когнитивное снижение влияет на социальную активность и вероятность возврата к трудовой деятельности. Последствия этого приводят к снижению качества жизни пациентов и их семей, а также отрицательно сказываются на экономике страны и жизни общества в целом [1, 6, 9]. Ранняя диагностика и раннее начало терапии способствуют предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания и развития деменции, улучшению качества жизни пациентов. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции включает: клинические методы исследования (неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование), инструментальные методы исследования (МРТ — наличие очаговых и диффузных изменений в головном мозгу). В последние годы транскраниальная доплерография (ТКД) стала

одним из ведущих методов оценки неврологических исходов кардиохирургических вмешательств с ИК. В различных исследованиях было зарегистрировано как увеличение скорости церебрального кровотока во время и после операций с ИК, так и, напротив, снижение церебральных гемодинамических показателей [1, 6]. Данные о факторах, влияющих на показатели мозгового кровотока в послеоперационном периоде, противоречивы. Остается неясным, отражают ли выявляемые изменения церебрального кровотока ишемическое страдание структур мозга или же они связаны с влиянием иных факторов. Современная кардиохирургия нуждается в разработке адекватных методов обследования пациентов для своевременного выявления и квалификации возникающих осложнений со стороны ЦНС, как в период ожидания операции, так и после перенесенного кардиохирургического вмешательства.

Материал и методы

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск) обследовано 66 пациентов с диагнозом ИБС мужского и женского пола. Критериями включения в исследование были: возраст до 70 лет, планируемое КШ, согласие пациента на проведение исследования. Из исследования исключались пациенты с тяжелой соматической патологией. Кроме того, предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination—MMSE) менее 24 и/или менее 11 баллов по батарею тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) были критериями исключения из настоящего исследования. Все пациенты получали лечение в соответствии с Российскими Федеральными стандартами терапии послеоперационного периода АКШ, включая антиагреганты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины.

Пациенты были разделены на две группы. В основной группе (n=36) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (Цераксон, Такеда): внутривенно за сутки до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, затем в течение 7 суток после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут. внутрь в течение 2 месяцев. В группе сравнения (n=30) в периоперационном периоде нейропротекция не проводилась. Средний возраст больных в 1-й группе составил $61,5 \pm 1,1$ года, во 2-й группе $58,9 \pm 1,18$ лет ($p > 0,05$). Всем пациентам выполняли операцию КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме. Как видно из таблицы 1, статистически значимых различий по возрасту, времени ИК, функциональному классу стенокардии не выявлено.

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Оригинальный нейропротектор
с высокой степенью эффективности



- ☐ Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- ☐ Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- ☐ Улучшает когнитивные функции³

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578. 2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62. 3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Cerahon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР-002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению. На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: март 2017



Таблица 1

Клинико-демографические показатели пациентов с ИБС

Показатель	На фоне цитиколина (n=36)	Группа контроля (n=30)	Достоверность
Возраст, лет	61,5±1,1	58,9±1,18	>0,05
Время ИК, мин	87,9±17,9	90,9±21,6	>0,05
Время пережатия аорты средняя, мин	60,1±24,3	64,4±28,2	>0,05
Функциональный класс, %			
II	22 (61)	21 (66)	
III	14 (39)	11 (34)	
ФК по NYHA, %			
II	20 (55,5)	17 (53)	
III	16 (44,5)	15 (47)	
Перенесенный ИМ (чел./%)	32 (88,8)	28 (87)	

Диагноз ИБС верифицировался на основании критериев ВОЗ, наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования. Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Оценку ФК сердечной недостаточности (СН) проводили по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Тяжесть стенокардии соответствовала II-III ФК (табл. 1). Дооперационное обследование включало: общесоматическое обследование, методы функциональной диагностики (эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий), нейропсихологическое тестирование. Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра.

В исследование включены пациенты с умеренными когнитивными нарушениями, согласно критериям (Peterson R, 1997). Когнитивный дефицит выявляли по шкале MMSE (Folstein MF, 1975), согласно которой количество баллов <28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства [10]. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) (Dubois P, et al., 1999), теста рисования часов (Brodaty H, 1997), исследования умственной работоспособности и психического темпа (таблицы Шульте) (Захаров В., 2005) непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала (Dubbois B, 2002), теста ассоциаций (семантическая речевая активность) (Bertola L, 2014), серийный счет из шкалы Маттиса (Digitspan, WAIS). Методика “Заучивание 10 слов” проводилась в несколько этапов: 1 этап — с первого предъявления, 2 этап — суммарное воспроизведение в 5 повторениях, 3 этап — отсроченное воспроизведение (Лурия А. Р., 1962). Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В послеоперационном периоде, через 6-12 месяцев проводи-

лись аналогичные обследования: общесоматическое, методы функциональной диагностики (ЭхоКГ, ДССЦДК БЦА), нейропсихологическое тестирование.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Russia). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок — критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Качественные переменные анализировались с помощью критерия χ^2 . Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов при дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий выявлены признаки атеросклероза без гемодинамически значимых изменений. При исследовании показателей центральной гемодинамики (ЭхоКГ) в обеих группах прослеживается схожая направленность изменений показателей ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка в раннем послеоперационном периоде, через 6 и 12 месяцев. В раннем послеоперационном периоде происходит достоверное снижение УО, ФВ. Снижение ФВ и УО в первые дни после операции, вероятно, связаны с послеоперационной хирургической “травмой” и следствием применения ИК. При этом, в I и II группе средние показатели УО и ФВ в раннем послеоперационном периоде не отличались. Однако, в этих группах через 6 месяцев мы увидели процессы улучшения показателей УО и ФВ, вероятно, связанные с улучшением коронарного кровотока, адаптационными процессами к расширению физической активности и уменьшением влияния послеоперационной хирургической “травмы” (табл. 2, 3).

Однотипная динамика в группах отмечается при изменении линейной скорости кровотока (ЛСК)

Таблица 2

Динамика показателей эхокардиографического обследования в группе на фоне Цераксона (M+s)

Показатели ЭхоКГ	До операции	После операции		
		12 суток	6 месяцев	12 месяцев
ФВ (%)	45,5±8,61	44,6±8,55	51,4±5,5	57,3±5,17
		$p_1-p_2=0,741$ $p_2-p_3=0,001$ $p_3-p_4=0,082$ $p_1-p_4=0,003$		
УО (мл)	63,6±9,2	62,2±5,53	65,2±8,62	70,9±14,0
		$p_1-p_2=0,889$ $p_2-p_3=0,044$ $p_3-p_4=0,082$ $p_1-p_4=0,003$		

Таблица 3

Динамика показателей эхокардиографического обследования в группе контроля (M+s)

Показатели ЭхоКГ	До операции	После операции КШ		
		12 суток	3 месяца	6 месяцев
ФВ (%)	47,2±5,77	45,7±6,25	52,1±5,03	56,7±5,19
		$p_1-p_2=0,431$ $p_2-p_3=0,001$ $p_3-p_4=0,001$ $p_1-p_4=0,001$		
УО (мл)	63,9±8,89	63,2±5,08	68,0±8,35	72,5±14,03
		$p_1-p_2=0,967$ $p_2-p_3=0,06$ $p_3-p_4=0,155$ $p_1-p_4=0,001$		

Таблица 4

Динамика показателей транскраниальной доплерографии на фоне приема Цераксона (M+s)

Показатели	До операции	После операции КШ			
		2-е сутки	12 суток	6 месяцев	12 месяцев
Vps, см/с	66,5±11,09	73,1±20,32	88,42±27,5	74,4±18,4	72,9±10,9
CMA, r		$p_1-p_2=0,17$ $p_2-p_3=0,023$ $p_3-p_4=0,550$ $p_4-p_5=0,556$ $p_1-p_5=0,102$			
Ri	0,56±0,05	0,57±0,04	0,57±0,06	0,55±0,06	0,55±0,05
		$p_1-p_2=0,46$ $p_2-p_3=0,266$ $p_3-p_4=0,779$ $p_4-p_5=0,498$ $p_1-p_5=0,528$			
Vps, см/с	68,4±12,1	74,6±16,01	82,4±24,2	76,3±14,0	73,2±10,1
CMA, l		$p_1-p_2=0,395$ $p_2-p_3=0,021$ $p_3-p_4=0,75$ $p_4-p_5=0,569$ $p_1-p_5=0,331$			
Ri	0,54±0,04	0,57±0,04	0,57±0,59	0,55±0,04	0,55±0,03
		$p_1-p_2=0,097$ $p_2-p_3=0,168$ $p_3-p_4=0,017$ $p_4-p_5=0,373$ $p_1-p_5=0,916$			

Таблица 5

Динамика показателей транскраниальной доплерографии в группе контроля (M+s)

Показатели	До операции	После операции КШ			
		2-е сутки	12 суток	6 месяцев	12 месяцев
Vps, см/с	64,1±9,75	80,37±30,3	98,8±23,4	75,2±17,4	74,1±9,55
CMA, r		$p_1-p_2=0,064$ $p_2-p_3=0,002$ $p_3-p_4=0,001$ $p_4-p_5=0,81$ $p_1-p_5=0,004$			
Ri	0,55±0,05	0,57±0,03	0,58±0,06	0,56±0,04	0,56±0,06
		$p_1-p_2=0,49$ $p_2-p_3=0,35$ $p_3-p_4=0,79$ $p_4-p_5=0,90$ $p_1-p_5=0,63$			
Vps, см/с	68,9±11,86	78,1±18,06	99,8±22,7	76,8±13,3	73,9±10,1
CMA, l		$p_1-p_2=0,032$ $p_2-p_3=0,001$ $p_3-p_4=0,001$ $p_4-p_5=0,133$ $p_1-p_5=0,112$			
Ri	0,55±0,03	0,57±0,03	0,58±0,05	0,57±0,04	0,56±0,07
		$p_1-p_2=0,29$ $p_2-p_3=0,04$ $p_3-p_4=0,77$ $p_4-p_5=0,72$ $p_1-p_5=0,40$			

по средней мозговой артерии (СМА) в виде достоверного нарастания скорости кровотока на 2-е и 10-е сутки после операции КШ, при этом нарастает RI (индекс периферического сопротивления). Через 6 месяцев в группах показатели ЛСК по СМА оставались повышенными. Исходя из этих данных, мы предполагаем, что применение Цераксона в послеоперационном периоде напрямую не влияет на ЛСК в СМА. Кровоток в большей степени связан с улучшением выброса ЛЖ на фоне восстановления функции после операции КШ. Отсутствие достоверной динамики по RI подтверждает наше предположение (табл. 4, 5)

Скорость кровотока достоверно коррелировала с ФВ ($r=0,481$, $p<0,05$), с ударным объемом ($r=0,499$, $p<0,05$). В послеоперационном периоде в основной группе на фоне терапии Цераксоном была отмечена положительная динамика в пробе на запоминание

10 слов, MMSE и Шульте (табл. 6). Мы не получили статистически значимых различий по показателям внимания (“тест повторения цифр”) и беглости речи (латеральные и категориальные ассоциации), при отсроченном воспроизведении (запоминании 10 слов, зрительном запоминании 5 слов) между результатами тестирования до и после операции.

Терапия Цераксоном в послеоперационном периоде способствовала регрессу выраженности и субъективных неврологических симптомов. В большей степени эффект касался вестибулярных нарушений — жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе встречались в группе сравнения значительно реже по отношению к основной группе ($p<0,05$).

В группе сравнения, где нейропротекция не проводилась, во всех предлагаемых тестах произошло ухудшение по тестируемым функциям — беглость

Таблица 6

Динамика показателей когнитивных функций после коронарного шунтирования на фоне терапии Цераксоном (M+m)

Нейropsychологический тест		До операции	После операции КШ		
			12 суток	6 месяцев	12 месяцев
MMSE		27,4±1,36	27,5±1,15	28,2±0,92	28,5±0,77
		p ₁₋₂ =0,95	p ₂₋₃ =0,001	p ₃₋₄ =0,01	p ₁₋₄ =0,001
FAB		15,9±0,81	16,1±0,70	16,3±0,82	16,6±0,68
		p ₁₋₂ =0,36	p ₂₋₃ =0,14	p ₃₋₄ =0,002	p ₁₋₄ =0,001
Тест рисования часов		9,27±0,94	9,11±0,85	9,27±0,88	9,30±0,78
		p ₁₋₂ =0,34	p ₂₋₃ =0,05	p ₃₋₄ =0,71	p ₁₋₄ =0,83
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,38±0,68	5,36±0,83	5,5±0,77	5,58±0,90
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,002	p ₃₋₄ =0,982	p ₁₋₄ =0,001
	2 этап	32,7±5,43	34,8±4,59	35,6±4,38	35,7±4,7
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,002	p ₃₋₄ =0,982	p ₁₋₄ =0,001
	3 этап	5,08±1,13	5,25±1,13	5,44±0,77	5,47±0,50
		p ₁₋₂ =0,608	p ₂₋₃ =0,33	p ₃₋₄ =0,851	p ₁₋₄ =0,063
Зрительное запоминание		4,36±0,72	4,27±0,61	4,55±0,5	4,58±0,5
непосредственное воспроизведение		p ₁₋₂ =0,54	p ₂₋₃ =0,05	p ₃₋₄ =0,68	p ₁₋₄ =0,177
отсроченное воспроизведение		2,83±1,08	2,91±1,13	2,94±0,67	3,02±1,04
		p ₁₋₂ =0,626	p ₂₋₃ =0,426	p ₃₋₄ =0,627	p ₁₋₄ =0,407
Тест ассоциации		16,3±1,62	16,5±1,66	16,8±1,18	16,9±1,22
		p ₁₋₂ =0,206	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,001	p ₁₋₄ =0,042
Тест Шульте		54,4±1,2	58,6±6,97	55,3±5,85	53,0±4,54
		p ₁₋₂ =0,029	p ₂₋₃ =0,032	p ₃₋₄ =0,001	p ₁₋₄ =0,077

Примечание: статистически значимым принимался уровень различий при значении $p<0,05$, тест Вилкоксона.

Таблица 7

Динамика показателей когнитивных функций после коронарного шунтирования в группе контроля (M+m)

Нейropsychологический тест		До операции	После операции КШ		
			12 суток	6 месяцев	12 месяцев
MMSE		27,6±1,2	26,3±1,75	26,9±1,24	27,1±1,25
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,011	p ₁₋₄ =0,005
FAB		16,2±1,37	15,4±1,67	15,9±1,47	16,2±1,25
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,01	p ₃₋₄ =0,088	p ₁₋₄ =0,886
Тест рисования часов		8,9 ±1,27	8,4±1,45	8,6±0,99	8,86±0,86
		p ₁₋₂ =0,003	p ₂₋₃ =0,858	p ₃₋₄ =0,027	p ₁₋₄ =0,453
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,66±1,21	5,06±0,98	5,3±0,74	5,43±0,62
		p ₁₋₂ =0,037	p ₂₋₃ =0,454	p ₃₋₄ =0,307	p ₁₋₄ =0,537
	2 этап	37,8±5,7	33,3± 4,8	35,2±4,38	36,7±3,53
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,027	p ₃₋₄ =0,001	p ₁₋₄ =0,387
	3 этап	5,5±1,22	5,1±0,94	5,4±0,72	5,43±0,62
		p ₁₋₂ =0,099	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,307	p ₁₋₄ =0,537
Зрительное запоминание		4,33±0,66	3,7±0,63	4,0±0,69	4,3±0,59
непосредственное воспроизведение		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,007	p ₁₋₄ =0,001
отсроченное воспроизведение		3,2±0,55	2,7±0,59	2,93±0,44	3,16±0,46
		p ₁₋₂ =0,004	p ₂₋₃ =0,049	p ₃₋₄ =0,017	p ₁₋₄ =0,813
Тест ассоциации		17,2±2,04	15,2±2,29	16,1±2,1	16,6±1,77
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,005	p ₁₋₄ =0,068
Тест Шульте		51,2±20,3	56,2±19,0	54,1±16,8	52,2 ± 9,75
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,41	p ₁₋₄ =0,08

Примечание: статистически значимым принимался уровень различий при значении $p<0,05$, тест Вилкоксона.

речи, нарушение динамического праксиса, непосредственное и отсроченное воспроизведение набора слов, снижение внимания (табл. 7).

Мнестические нарушения носили неспецифический характер, не было избирательного поражения

одной из сенсорных модальностей (слухо-речевой, зрительной). Нарушались в равной степени процессы запоминания и воспроизведения. Отмечались выраженные колебания уровня непосредственного воспроизведения 10 слов (после 2-4 попыток), что говорит

о флюктуации, снижении темпа интеллектуальной деятельности, характерной для поражения структур I функционального блока по А. Р. Лурия. Таким образом, во 2-й группе после операции отмечены когнитивные расстройства в виде снижения и колебания уровня непосредственного воспроизведения, снижения отсроченного воспроизведения на фоне снижения уровня внимания и темпа психической деятельности.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы на 8-10 сутки, выявлены статистически значимые различия: MMSE ($p=0,001$), Шульте ($p=0,046$), при исследовании ассоциативного мышления ($p=0,007$), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение) $p=0,003$ (тест Манна-Уитни).

В основной группе пациентов через 6 месяцев после КШ на фоне терапии цитиколином отмечена положительная динамика: дооперационного уровня показатели достигнуты по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены только по тестам MMSE ($p=0,001$) и шкале FAB ($p=0,002$), в субтестах на “динамический праксис”, а также при исследовании внимания по таблицам Шульте ($p=0,001$). Результаты 6-месячного катамнестического наблюдения на фоне терапии цитиколином представлены в таблице 6.

В группе сравнения через шесть месяцев наблюдения показатели когнитивных функций несколько улучшились, но не достигли дооперационного уровня. Отмечено достоверное улучшение слухоречевой памяти по показателям теста заучивания 10 слов при отсроченном воспроизведении ($p=0,01$), при общем количестве воспроизведений в 5 попытках ($p=0,017$), в то же время по сравнению с ранним послеоперационным периодом показатели непосредственного воспроизведения не претерпели статистически значимых изменений ($p=0,45$) (тест Вилкоксона). При исследовании зрительной памяти выявлена положительная динамика при непосредственном ($p=0,01$), отсроченном ($p=0,02$) воспроизведении по сравнению с 8-10 сутками после КШ. Отмечается достоверное улучшение по тестам FAB ($p=0,01$), MMSE ($p=0,01$), а также конструктивный праксис — “тест рисования часов” ($p=0,08$), таблица 7.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы через 6 месяцев выявлены статистически значимые различия: MMSE ($p=0,001$), при исследовании ассоциативного мышления ($p=0,002$), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение) $p=0,002$ (тест Манна-Уитни).

В динамике через 12 месяцев в основной группе у пациентов после коронарного шунтирования на фоне терапии цитиколином сохраняется стабильная положительная динамика по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функ-

ций выявлены по тестам MMSE ($p=0,001$) и шкале FAB ($p=0,001$), тесте на ассоциативное мышление ($p=0,027$), а также при запоминании 10 слов (непосредственное воспроизведение), $p=0,001$. В контрольной группе через 12 месяцев наблюдения показатели когнитивных функций достигли дооперационного уровня только по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение), $p=0,001$. Но отмечено достоверное улучшение MMSE ($p=0,005$), а также показателей зрительного запоминания (непосредственное воспроизведение), $p=0,001$.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы через 12 месяцев выявлены статистически значимые различия: MMSE ($p=0,001$), при тесте рисования часов ($p=0,002$), при зрительном запоминании 5 слов (отсроченное воспроизведение), $p=0,002$ (тест Манна-Уитни).

С целью выявления взаимосвязей между полученными данными нами проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, который показал, что с увеличением возраста ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ($r=0,55$, $p<0,05$), при исследовании внимания по таблицам Шульте ($r=0,34$, $p<0,05$), по тесту рисования часов ($p=0,48$, $p<0,05$), при исследовании ассоциативного мышления ($r=0,51$, $p<0,05$). С увеличением времени ИК ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ($r=0,55$, $p<0,05$), при заучивании 10 слов в отсроченном воспроизведении ($r=0,35$, $p<0,05$), при исследовании ассоциативного мышления ($r=0,39$, $p<0,05$).

За весь период наблюдения у пациентов, включенных в исследование, не отмечалось серьезных неблагоприятных явлений и летальных исходов.

Проведена оценка взаимосвязи показателей нейропсихологического тестирования с уровнем тревоги, корреляционный анализ подтвердил отсутствие зависимости между выраженностью тревоги и качеством выполнения нейропсихологических тестов ($r=0,02$; $p>0,05$).

Заключение

Развитие ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, является актуальной медико-социальной задачей. Влияние общей анестезии и операционной травмы на человеческий организм по-прежнему представляет большой научный интерес. Послеоперационная когнитивная дисфункция — это расстройство когнитивных функций человека, развивающееся в раннем и сохраняющееся в отдаленном послеоперационном периоде. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значимость данной проблемы [6, 11, 12], до сих пор отсутствует единая позиция в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции.

Состояние церебрального кровотока во время ИК и в послеоперационном периоде определяется сово-

купным воздействием целого ряда биофизических и патофизиологических факторов. Имеет место повреждение мозгового кровотока, действие оперативного вмешательства.

В условиях ИК и умеренной гипотермии скорость церебрального кровотока в норме замедляется. В то же время, гемодилюция на фоне объемной кровопотери приводит к увеличению скорости кровотока в мозговых артериях вследствие снижения вязкости крови. Такая тенденция имеет место у большинства кардиохирургических пациентов в течение первых недель после операции с ИК [1, 13, 14]. Вместе с тем, восстановление коронарного кровообращения приводит к улучшению ФВ, ударного объема, с последующим позитивным влиянием и на мозговую гемодинамику.

Анализируя полученные данные, мы отметили значимое снижение исходного уровня когнитивных функций через 8-10 дней после КШ в группе без использования ранней нейропротекции. В нейропсихологическом статусе у значительной части пациентов были выявлены регуляторные и нейродинамические нарушения. Результаты тестирования указывали на преобладающую дисфункцию лобно-подкорковых структур. В группе пациентов на фоне приема цитиколина результаты тестирования показали сохранение дооперационного уровня когнитивного функционирования, несмотря на проведенное оперативное вмешательство, отмечено даже улучшение показателей некоторых тестов, касающихся подкорково-лобной дисфункции. К 6 месяцу после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. На наш взгляд, это объясняется тем, что происходит улучшение

холинергической передачи, благодаря модулирующему действию цитиколина на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы [3, 7]. Учитывая вышеизложенное, актуально применение послеоперационных мер, направленных на нейропротекцию. Одним из методов нейропротекции послеоперационной когнитивной дисфункции считается применение цитиколина.

В контрольной группе на фоне сопоставимого улучшения ФВ, УО и улучшения скорости кровотока, когнитивные нарушения оказались более стойкими. Это свидетельствует о том, что улучшение гемодинамики в результате АКШ недостаточно для восстановления ПОКД, необходимым является дополнительное нейропротективное действие. В контрольной группе через 12 месяцев после операции КШ когнитивные функции вернулись к дооперационному уровню лишь по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение).

Несомненно, улучшение когнитивных функций было связано и с позитивным действием КШ на увеличение сократительной способности сердца, а, следовательно, и церебральную перфузию. При этом дополнительное применение цитиколина, вероятно, уменьшило негативное воздействие различных факторов оперативного вмешательства. Таким образом, нейропротективная терапия цитиколином может рассматриваться как метод, позволяющий улучшить состояние когнитивных функций пациента после таких повреждающих воздействий, как операция с применением ИК, и тем самым достичь более высокого уровня повседневного функционирования пациентов после КШ.

Литература

1. Bokeria LA, Goluhova EZ, Polunina AG, et al. Cerebral blood flow in surgery operations with cardia bypass. *Creative cardiology*. 2010; 1: 97-108. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., и др. Церебральный кровоток при операциях с искусственным кровообращением. *Креативная кардиология*. 2010; 1: 97-108).
2. Levin EA, Postnov VG, Vasyatkina AG, et al. Postoperative cognitive disorders in cardiac surgery: pathogenesis, morphofunctional correlates, diagnostics. *Bulletin SO RAMN*. 2013; 33(4): 90-106. Russian (Левин Е.А., Постнов В.Г., Васяткина А.Г. и др. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика. *Бюллетень СО РАМН*. 2013; 33 (4): 90-106).
3. Petrova MM, Prokopenko SV, Eremina OV, et al. The use of cytotoline after bypass surgery. *Doctor*. 2014; 8: 75-8. Russian (Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования. *Врач*. 2014; 8: 75-8).
4. Moroz VV, Kornienko AN, Mozalev AS, et al. The problem of brain disturbance in cardiac surgery with cardia bypass. *General reanimatology*. 2008; IV (4): 16-20. Russian (Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С., и др. Проблема повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2008; IV (4): 16-20).
5. Fontes M. T. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. *Anesth. Analg*. 2013; 116: 456-8.
6. Bokeria LA, Goluhova EZ, Vanichkin AV. Echocardiographic correlates in cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Creative cardiology*. 2015; 4: 13-25. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Креативная кардиология*. 2015; 4: 13-25).
7. Bertola L, Mota N, Copelli M, et al. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 1-10.
8. Ovezov AM. Cytokoline in prophylaxis of postoperative cognitive dysfunction in total intravenous anesthesia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2013; 7: 27-32. Russian (Овезов А.М. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7: 27-32).
9. Petrova MM, Shnyder NA, Eremina OV. Characteristics of cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2008; 7(2): 36-9. Russian (Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(2): 36-9).
10. Selnes OA. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 250-7.
11. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesth. Scand*. 2010; 54 (8): 951-56.
12. Evered L. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth. Analg*. 2011; 112: 1179-85.
13. Bokeriya LA, Polunina AG, Goluhova EZ. Microembolization of cerebral blood flow in surgical operations with cardia bypass: intraoperative, hemorological and echocardiographic correlates. *Annals of surgery*. 2009; 6: 79-87. Russian (Бокерия ЛА, Полунина АГ, Голухова ЕЗ. Микроэмболизация церебрального кровотока при операциях с искусственным кровообращением: интраоперационные, геморологические и эхокардиографические корреляты. *Анналы хирургии*. 2009; 6: 79-87).
14. Bonser PM, Pagano D. *Brain Protection in Cardiac Surgery*. Springer — Verlag London Limited. 2011; 19: 45-55.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЕВОДА С САРТАНОВ НА ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ КОНТРОЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ “SARA”

Якушин С. С., Селезнев С. В.

Цель. Оценить дополнительную антигипертензивную эффективность и переносимость периндоприла в сравнении с сартанами в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Спланировано исследование, в котором участвовали 208 пациентов. Основным критерием включения явилась артериальная гипертензия (АГ) с недостаточным контролем артериального давления (АД) на фоне лечения блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) в монотерапии с 1 или 2 факторами риска по системе SCORE или на фоне терапии свободной комбинации БРА с другими классами. При включении в программу вместо БРА назначался периндоприл (Престариум А) 10 мг или его диспергируемая форма 10 мг утром. Длительность программы составила 3 месяца. Проводилась оценка снижения АД, достижение целевых цифр АД, ответ на лечение.

Результаты. На фоне лечения периндоприлом через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение АД, причем данная положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения. Целевое АД достигнуто у 42,4% пациентов. Оценка выполнения критериев эффективности программы SARA выявила у всех участников снижение АД относительно исходного уровня, медиана снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт.ст., диастолического — 20 [10;20] мм рт.ст. Целевое АД достигнуто у 42,4%.

Заключение. Перевод с неэффективной предшествующей терапии сартанами на периндоприл обеспечивает надежный контроль АД при высокой переносимости терапии. Такой подход может быть рекомендован для ведения пациентов в реальной клинической практике.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 85–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-85-90>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Престариум А, периндоприл, эффективность.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия.

Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Селезнев С. В.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГП — антигипертензивные препараты, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК — антагонисты кальция, БАБ — бета-адреноблокаторы, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Рукопись получена 13.01.2017

Рецензия получена 16.01.2017

Принята к публикации 23.01.2017

EVALUATION OF TRANSITION EFFICACY TO ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PATIENTS WITH INSUFFICIENT BLOOD PRESSURE CONTROL. THE RESULTS FROM REGIONAL PROGRAM “SARA”

Yakushin S. S., Seleznev S. V.

Aim. To evaluate an additional antihypertension efficacy and tolerability of perindopril comparing to sartans in real clinical practice.

Material and methods. The study had been designed, that included 208 patients. Main inclusion criteria was arterial hypertension (AH) with insufficient blood pressure (BP) control on treatment by angiotensin receptor blocker (ARB) as monotherapy, with 1 or 2 risk factors by SCORE system and on treatment by a free ARB combination with other drugs classes. In inclusion to program, instead of ARB perindopril (Prestarium A) 10 mg was added or its dispersing form 10 mg in the morning. Duration of program lasted for 3 months. The evaluation of BP decrease was done, as the target BP levels reach and treatment response.

Results. On treatment with perindopril, in 2 weeks there was statistically significant ($p < 0,05$) decrease of BP, and this positive dynamics remained for all follow-up period. Target BP was reached in 42,4% patients. Assessment of efficacy criteria of

SARA program revealed in all participants BP decrease from baseline level, with median of systolic BP decrease as 30 [25;42] mmHg, diastolic — 20 [10;20] mmHg. Target BP was reached in 42,4%.

Conclusion. Transition from non-effective former sartans treatment to perindopril makes for successful BP control with high treatment tolerance. Such approach can be recommended for patient's management in real clinical practice.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 85–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-85-90>

Key words: arterial hypertension, Prestarium A, perindopril, efficacy.

FSBEI HE RyazSMU of the Ministry of Health, Ryazan, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медицинских проблем в Российской Федерации [1] и самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Частота встречаемости АГ в большинстве стран составляет 25–40% [2]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ-2012 распространенность АГ в нашей стране составляет 43,5% и ожидается дальнейший её

рост [3]. Опасность повышенного артериального давления (АД) заключается в увеличении числа таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевания периферических артерий, а также тяжелой патологии почек [4]. Причем вероятность развития этих заболеваний начинает расти уже с относительно низких значений

АД (для систолического АД с 110-115 мм рт.ст., для диастолического АД — с 70-75 мм рт.ст.) [1], поэтому чрезвычайно важен строгий контроль АД у пациентов с АГ. К сожалению, лишь около четверти всех пациентов, страдающих АГ, достигают целевых показателей АД [1].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве вспомогательной терапии могут использоваться альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина [1]. Результаты многочисленных исследований показали, что преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового и в основном не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются [1]. Выбор АГП определяется наличием сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимостью препарата.

Одну из ведущих позиций среди АГП занимают иАПФ. Механизм действия этих лекарственных средств, несмотря на различную химическую структуру, включающую фосфонильную, карбоксилальдную или сульфгидрильную группы, одинаков — подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — одной из важнейших систем регуляции АД [5].

Препараты данной группы доказали свою эффективность: на фоне их приема уменьшается выраженность гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, протеинурии, иАПФ предотвращают снижение функции почек. Также назначение препаратов данной группы предпочтительно при хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете, атеросклерозе сонных артерий, метаболическом синдроме, пароксизмальной фибрилляции предсердий [1].

Одним из иАПФ является периндоприл (Престариум А, оригинальный препарат Les Laboratoires SERVIER). Периндоприл является пролекарством, активный метаболит которого образуется в печени. Биодоступность периндоприла составляет 75-95%, не зависит от приема пищи [2]. Период полувыведения препарата равен 25 часам, что обеспечивает надежный круглосуточный контроль АД в течение суток [2]. Периндоприл сильно взаимодействует с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ). Константа ингибирования АПФ периндоприлом в несколько раз выше, чем у многих других иАПФ, что обуславливает его влияние на органы, способность проникновения в стенку сосудов и атеросклеротическую бляшку, возможность коррекции эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Также следует отметить, что возможность более полного ингибирования АПФ определя-

ется липофильностью молекулы лекарственного препарата и его тканевым сродством [1]. Если сравнивать иАПФ по коэффициенту липофильности, то один из самых больших коэффициентов — 3,5 — имеет периндоприл [5]. Именно с таким свойством, как липофильность, связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых иАПФ.

Для периндоприла было доказано снижение риска развития повторного инсульта [6], микро- и макросудистых осложнений сахарного диабета, диабетической нефропатии [7]. Периндоприл улучшает прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца [8], что связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [9].

В последние 20 лет на фармацевтическом рынке появились препараты, которые так же, как и иАПФ блокируют ренин-ангиотензиновую систему, но не имеют недостатков свойственных иАПФ — БРА: сухой кашель, “ускользание” действия иАПФ из-за увеличения образования ангиотензина II другими путями. В то же время, существуют результаты мета-анализа, согласно которым БРА могут уступать иАПФ по профилактике инфаркта миокарда [10] и снижению общей смертности [11].

Цель исследования: оценить дополнительную антигипертензивную эффективность и переносимость Престариума А в сравнении с сартанами в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Спланирована региональная программа “SARA”, в которой участвовали 40 (ФИО врачей из г. Тамбов не указаны по их просьбе) врачей амбулаторно-поликлинического звена из 4 городов Российской Федерации: Рязань, Липецк, Тула, Тамбов. Это открытое, многоцентровое, обсервационное, несравнительное исследование, в котором участвовали 208 пациентов.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписание информированного согласия, АГ с недостаточным контролем АД (систолическое АД более 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД более 90 мм рт.ст. на приеме у врача) на фоне лечения БРА в монотерапии с 1 или 2 факторами риска (менее 5% по системе SCORE) или на фоне терапии свободной комбинации БРА с другими классами. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость или противопоказания к назначению периндоприла, симптоматическая АГ, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 мес., нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, сахарный диабет первого типа или декомпенсация сахарного диабета второго типа, любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.

СВОБОДА
от ГИПЕРТОНИИ

A bald eagle is shown in flight, wings spread wide, against a clear blue sky. The eagle has a white head and neck, a yellow beak, and dark brown feathers on its wings and body. It is flying from the left side of the frame towards the right. The text "СВОБОДА от ГИПЕРТОНИИ" is overlaid in the upper left quadrant of the image.

-
- The image shows four cylindrical containers of Pirastarium tablets. The containers are color-coded: green, blue, red, and purple. Each container has a label with the product name 'Пирестариум' and the dosage '10 мг'. The green container is labeled '5 таблеток', the blue container is labeled '5 таблеток', the red container is labeled '10 таблеток', and the purple container is labeled '10 таблеток'. The labels also include the text 'Пирестариум А' and '10 мг'.

[illegible]

* Эта информация получена из баз данных «Система мониторинга безопасности объектов» и «Система мониторинга безопасности объектов».

the company's reputation.



Таблица 1

Дозы БРА, получаемые пациентами
до включения в программу SARA

Препарат	Количество пациентов	Медиана дозы, мг
Лозартан	132 (63,5%)	100 [50;100]
Валсартан	69 (33,2%)	160 [80;160]
Олмесартан	5 (2,4%)	20 [20;40]
Телмисартан	2 (1,0%)	60 [40;80]

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0.

Проводился анализ вида распределения признаков. Распределение признака считалось нормальным, если для критерия Шапиро-Уилка уровень статистической значимости $p > 0,05$. Описание количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществлялось при помощи среднего значения и стандартного отклонения, представлялось в виде: $M (SD)$. Для сравнения связанных групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для связанных групп. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, значения переменных представлялись в виде медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей их распределения, результаты представлялись в виде: $Me (Q1;Q3)$. Для оценки статистической значимости различий двух связанных групп по количественному признаку при распределении признака, которое отличается от нормального, использован критерий знаков Вилкоксона. Для исследования статистической значимости динамики показателей для 3 связанных переменных использовался тест ANOVA по Фридмену, критерий Кокрана.

Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдаемых больных составил 61,5 (10,5) лет, из них 93 (44,7%) — мужчины. В среднем длительность АГ составила 10,9 (2,3) лет. Большинство пациентов (63,5%) находились на терапии БРА лозартаном (рис. 1). Количество пациентов, получавших различные БРА и их дозы представлены в таблице 1.

Почти каждый второй пациент помимо БРА получал терапию диуретиком, каждый третий — БАБ, каждый четвертый — антагонист кальция (АК), в 2,4% назначен моксонидин (рис. 2).

Медиана числа АГП, получаемых пациентом при включении в программу, составляла 2 [1;2]. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП представлено на рисунке 3. Следует отметить, что на терапии только лишь БРА находились 40% больных, 2 и более АГП получали 60% пациентов.

Медиана систолического АД при включении составила 165,0 [160,0;170,5], диастолического АД —

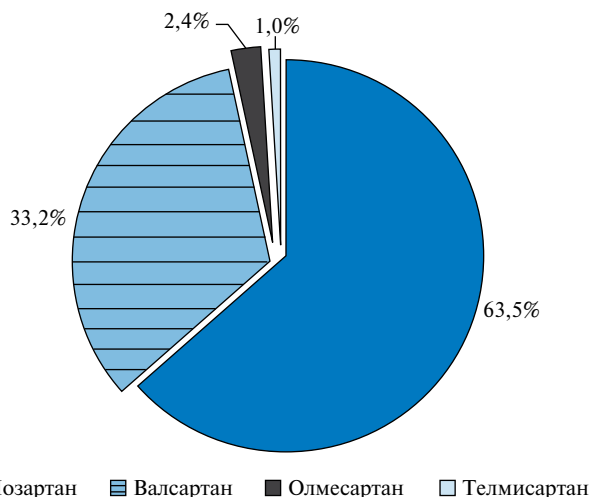


Рис. 1. Исходная терапия БРА.

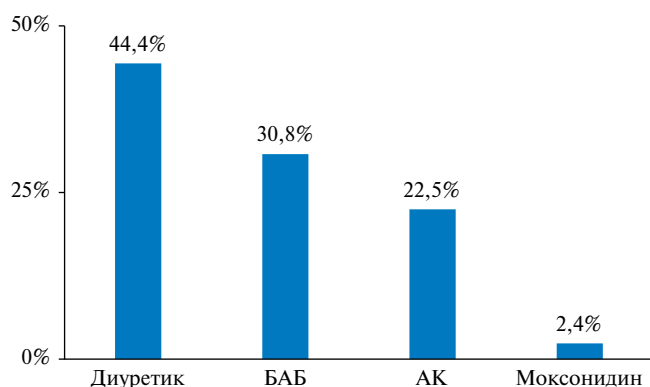


Рис. 2. Исходная терапия помимо БРА.

При включении в программу вместо БРА назначался Престариум А 10 мг или его диспергируемая форма 10 мг утром. Длительность программы составила 3 месяца, контроль эффективности и переносимости терапии проводился через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца лечения. В случае нецелевого АД к лечению добавляли АГП других фармакологических групп. Пациенты приходили на визит к врачу в утренние часы, с 8 до 10 часов утра. АД измерялось методом Короткова по методологии, описанной в действующих рекомендациях [1]. В день визита больной принимал лекарственные препараты сразу после измерения АД врачом. Для самоконтроля АД пациентам выдавался специальный дневник. Сопутствующее лечение определялось лечащим врачом.

Критерии эффективности:

- снижение АД,
- достижение целевых цифр АД,
- ответ на лечение (снижение систолического АД на 20 и более мм рт.ст., диастолического АД на 10 и более мм рт.ст.),
- частота развития нежелательных явлений.

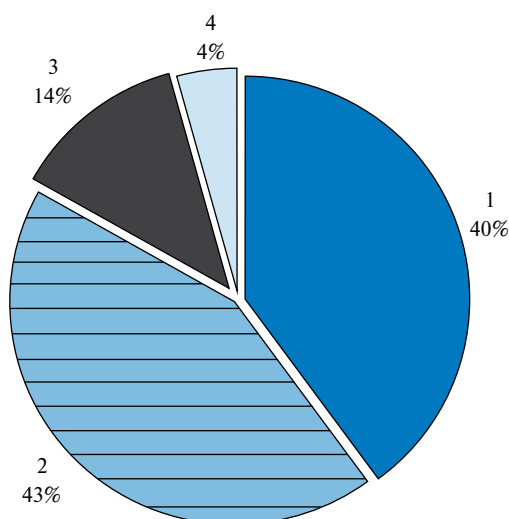


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП при включении в программу SARA.

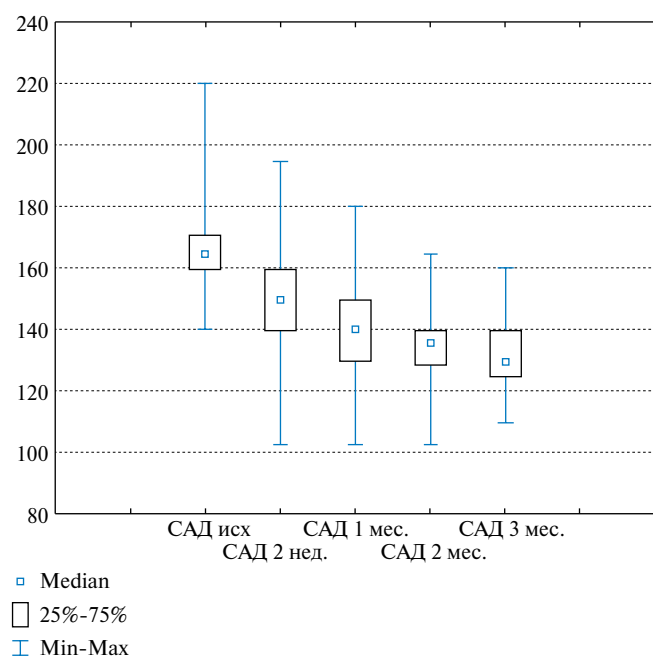


Рис. 4. Динамика систолического АД на фоне лечения.

100,0 [90,0;100,0]. Как уже было описано выше, вместо БРА всем пациентам назначался Престариум А в стартовой дозе 10 мг. Другой АГП добавлялся при неэффективности Престариума

Динамика САД и ДАД в течение 3 месяцев участия в программе SARA представлена на рисунках 4, 5.

На фоне лечения Престариумом А уже через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение АД, причем данная положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения в программе SARA. Медиана снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт.ст., диастолического — 20 [10;20] мм рт.ст. Систо-

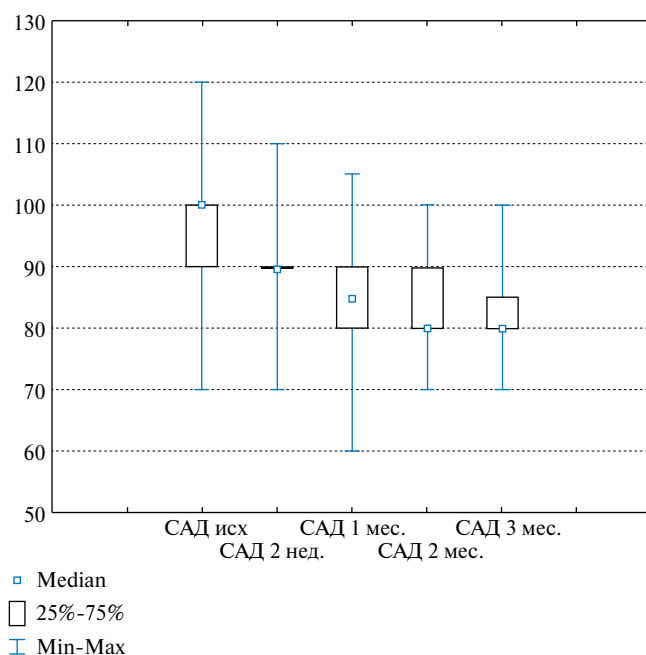


Рис. 5. Динамика диастолического АД на фоне лечения.

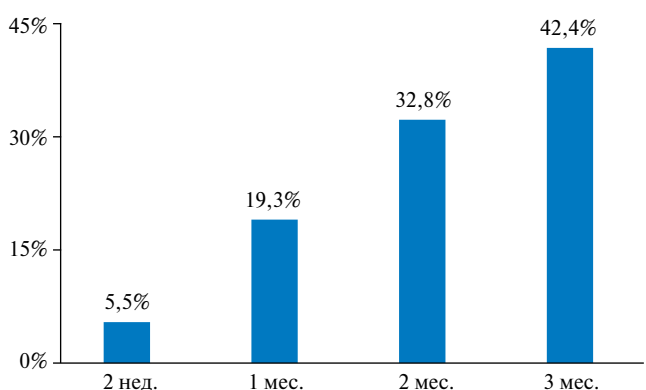


Рис. 6. Доля пациентов, достигших целевого АД за время участия в программе SARA.

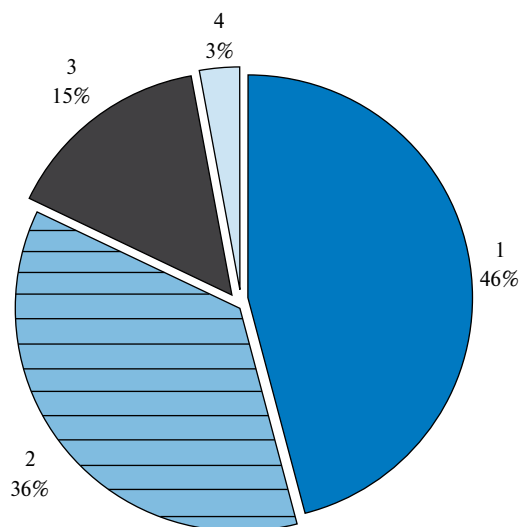


Рис. 7. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП через 3 месяца участия в программе SARA.

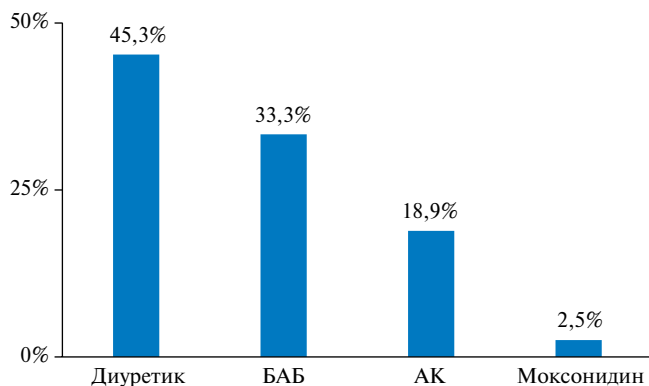


Рис. 8. Препараты других фармакологических групп в исследовании SARA.

лическое АД снизилось более чем на 20 мм рт.ст. у 78% пациентов, диастолическое АД снизилось более чем на 10 мм рт.ст. у 68%; целевое АД достигнуто у 42,4% пациентов, причем у 19,3% это произошло в течение 1 месяца после назначения Престариума А (рис. 6).

Пациентам, которые не достигли целевого АД через 2 недели приема Престариума А, дополнительно назначались АГП из других фармакологических групп (рис. 7). Анализ АГТ на момент завершения программы SARA показал, что 46% пациентов находились на монотерапии Престариумом А, 36% получали два, 15% — три, 3% — четыре АГП (рис. 7).

Через 3 месяца лечения почти 45% пациентов получали диуретик, каждому третьему был назначен БАБ, около 19% больных принимали АК, 2,5% пациентов использовали моксонидин (рис. 8).

Оценка выполнения критериев эффективности программы SARA выявила у всех участников снижение АД относительно исходного уровня, медиана

снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт.ст., диастолического — 20 [10;20] мм рт.ст.; систолическое АД снизилось более чем на 20 мм рт.ст. у 78% пациентов, диастолическое АД снизилось более чем на 10 мм рт.ст. у 68%; целевое АД достигнуто у 42,4% пациентов, причем у 19,3% это произошло в течение 1 месяца после назначения Престариума А.

Следует также отметить хорошую переносимость антигипертензивной терапии. Лишь 11 (5,3%) пациентов отметили сухой кашель, выраженность его была незначительной и отмена Престариума А не потребовалось. Других нежелательных явлений, в том числе гипотонии после приема первой дозы, зарегистрировано не было.

Заключение

По результатам программы SARA можно заключить, что перевод с неэффективной предшествующей терапии сартанами на Престариум А обеспечивает надежный контроль АД при высокой переносимости терапии. Такой подход может быть рекомендован для ведения пациентов в реальной клинической практике.

Благодарности. В программе SARA принимали участие следующие практикующие врачи: г. Рязань: Шукшова Е.А., Сучкова Е.И., Чапор Е.А., Шелонина Ю.С., Варламова Л.А., Сергеева Л.П., Старостина Н.Н., Львова С.М., Жарикова Л.В., Грущевская И.С., г. Липецк: Бабушкина Т.И., Мухамедов А.Э., Ртищев П.В., Беляева Л.Ю., Тюрин А.А., Рязанцева Е.Н., Мельник Е.В., Чернова Н.А., Худзилова Е.А., Боева Л.В., г. Тула: Бочарникова Л.О., Горчалов К.С., Юносова К.И., Медведь Н.И., Попова Н.В. Авторы выражают им огромную признательность.

Литература

- Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова Е.И., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010, 3: 5-26).
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECUSA registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 1: 4-15. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКУСА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 1: 4-15).
- Chazova IE, Zernakova YuV, Oshepkova EV. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology* 2014; 10: 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4-12).
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: meta-analyses of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1129-34.
- Kukes VG. Clinical pharmacology. 4th edition. Moscow: Geotar-Media, 2008. p 395. Russian (Кукес В.Г. Клиническая фармакология Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. с. 395).
- The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
- Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase risk of myocardial infarction? Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: Unraveling paradox. *Circulation* 2006; 114: 828-54.
- The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens* 2001; 19: 21-8.
- Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharm Res* 1992; 9 (11): 1480-6.
- The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1454-70.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА I_F -КАНАЛОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ ПРОБЕ С ФИКСИРОВАННЫМ ТЕМПОМ ДЫХАНИЯ

Кочеткова И. В., Черных Т. М.

Цель. Оценить динамику показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) на фоне терапии ивабрадином у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после аортокоронарного шунтирования (АКШ) при пробе с фиксированным темпом дыхания (ФТД).

Материал и методы. Обследованы 26 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК), после АКШ с использованием аппаратно-программных комплексов.

Результаты. Проба с ФТД у пациентов после АКШ на фоне терапии ивабрадином выявляет два основных типа реакции: 1 — благоприятный устойчивый рост параметров вариабельности ритма при проведении пробы, 2 — U-образный характер динамики параметров: снижение при 6-ти секундной пробе и последующий рост при 12-ти секундной пробе.

Заключение. Проба с ФТД имеет практическое значение, позволяя врачу по типу ответа таких параметров ВРС, как SDNN — суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, CVBP — средняя взвешенная вариация ритмограммы, судить об адекватности процесса реабилитации пациентов и проводить коррекцию дозы препарата.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 91–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-91-96>

Ключевые слова: ивабрадин, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, проба с фиксированным темпом дыхания.

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

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

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

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВРС — вариабельность ритма сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЗЛ — практически здоровые лица, ФК — функциональный класс, ФТД — фиксированный темп дыхания, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 13.01.2017

Рецензия получена 16.01.2017

Принята к публикации 23.01.2017

THE INFLUENCE OF I_F -CHANNEL INHIBITION ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS POST CORONARY BYPASS SURGERY BY THE TEST WITH FIXED RESPIRATION TEMPO

Kochetkova I. V., Chernykh T. M.

Aim. To assess the dynamics of heart rate variability (HRV) parameters under treatment by ivabradine in patients with stable angina after coronary bypass surgery (CBG) with test of fixed respiration tempo (FRT).

Material and methods. Totally, 26 males studied, with stable angina II-III functional class, after CBG, using hardware-software complexes.

Results. The FRT test in postCBG patients under ivabradine treatment reveals 2 main types of reaction: 1 — positive stable increase of HRV parameters during the test, 2 — U-shaped pattern of parameters' dynamics: decrease in 6-second test, and increase further in 12-second test.

Conclusion. The FRT test has practical value, making physician, by the parameters as SDNN or mean rhythmogram variation, to derive conclusions on the adequacy of rehabilitation of patients and to correct the dosage of medication.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 91–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-91-96>

Key words: ivabradine, coronary heart disease, coronary bypass surgery, test with fixed respiration tempo.

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

Пациентам после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ), как правило, при симпатикотонии назначаются β -адреноблокаторы. Чаще всего, это селективный бисопролол в дозе 2,5–5 мг обычно однократно в утренние часы, неселективный карведилол в суммарной дозе до 25 мг в сутки при 2- или 3-кратном приеме, метопролол в дозе до 200 мг при 2- или 3-кратном приеме. Отмеченные β -адреноблокаторы особенно показаны пациентам, у которых в анамнезе имеются перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, нарушения ритма, в частности, экстрасистолия, усугубление или появление вновь ангинозных приступов, низкие значения ВРС. Титрование дозы препаратов определяется

характером течения заболевания, достигаемым клиническим эффектом, а длительность приема связана с приверженностью пациента к терапии и может продолжаться практически пожизненно. Поэтому согласно известным европейским и отечественным методическим рекомендациям, а также по этическим соображениям всем нашим пациентам назначалась пульсурежающая терапия и антиангинальные препараты.

Известно, что действие β -адреноблокаторов связано с их центральным ваготоническим действием [1]. Так, например, пропранолол при хроническом применении у 70% больных аритмиями повышал мощность вагусных влияний, т.е. спектральную мощность волн HF на 145%, в то же время у 30% эта мощ-

ность снижалась из-за изменений частоты и глубины дыхания. Одновременно отмечено снижение мощности низкочастотных волн LF на 50 и 61% в положениях лежа и стоя, соответственно. При этом, Хаутин В. М. и др. [1] подчеркивают, что при использовании мощности высокочастотных колебаний как меры интенсивности парасимпатических воздействий на сердце надо помнить, что эти колебания сильно и нелинейно зависят от частоты и глубины дыхания, от состояния синусового узла, что, конечно, подчеркивает сложность и неоднозначность трактовки данных, в частности, при пробе с фиксированным дыханием.

Горбунов В. В. (2012) показал, что при нестабильной стенокардии назначение в течение 7-10 дней β -адреноблокатора небиволола оказывает более благоприятное действие на спектральные показатели ВРС у этих больных, чем атенолол, увеличивая мощность ВРС во всех диапазонах частот, вне зависимости от исходной ЧСС [2].

Рядом авторов показано, что назначение β -адреноблокаторов в большинстве случаев нормализуют показатели ВРС у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кроме того, влияние β -адреноблокаторов на ВРС, в частности, у больных инфарктом миокарда зависит от функционального состояния вегетативной нервной системы [3].

Некоторые исследователи отметили усиление уровня централизации управления ритмом сердца и гуморально-метаболических влияний как в фоне, так и при активизации дыхания что может обусловить усиление вариаций микроамплитудных колебаний скоростных характеристик начального фронта деполаризации желудочков, что проявляется в увеличении показателя ВРС [4, 5].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния антиангинального препарата — ивабрадина (Кораксан®, “Лаборатории Сервье”, Франция) на ВРС при пробе с фиксированным темпом дыхания (ФТД) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после АКШ.

Задачи исследования:

1. Оценить спектральные составляющие сердечного ритма у лиц при пробе с ФТД.
2. Изучить динамику показателей ВРС у пациентов с ИБС после АКШ на фоне длительного применения ивабрадина.

Материал и методы

В исследование включены 147 человек, из которых 69 были практически здоровые лица (ПЗЛ), разделенные на две группы: (I-ПЗЛ) группа — 47 человек в возрасте до 40 лет (средний возраст $29 \pm 8,7$), (II-ПЗЛ) группа — 22 человека старше 40 лет (средний возраст $48 \pm 7,1$). Обследование всех больных ИБС включало анализ жалоб, данных анамнеза болезни,

жизни, объективный осмотр, стандартный набор лабораторных данных, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12-ти отведениях, эхокардиографию, холтеровское мониторирование. Всем больным проводились селективная коронароангиография с оценкой числа и степени поражения коронарных артерий. Операция АКШ у всех пациентов проводилась в условиях искусственного кровообращения в стенах Воронежской областной клинической больницы № 1. У исследованных больных отмечено уменьшение эффективности антиангинальной терапии — появление вновь приступов стенокардии, ЧСС >70 уд./мин. Половой состав пациентов, включенных в исследование: 100% мужчин, из которых курят 75%. Диагноз стабильной стенокардии напряжения был подтвержден клинически и результатами суточного мониторирования ЭКГ. С целью оценки влияния ивабрадина (Кораксан®) на ВРС у пациентов после АКШ нами было отобрано 26 пациентов, которые в течение 1,5-2,5 лет регулярно принимали ивабрадин. Оценка параметров ВРС пациентов была произведена на этом лекарственном фоне при пробе с ФТД до операции АКШ и затем после вмешательства в разные сроки. Помимо ивабрадина 63% пациентов получали статины, в основном аторвастатин, 91% — антиагреганты (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота), метаболические препараты триметазидин (Предуктал®, “Лаборатории Сервье”, Франция) — в 52% случаев.

У всех исследуемых проводилась оценка параметров variability ритма сердца до и после пробы с фиксированным дыханием по Баевскому Р. М. (2015). Оценка ВРС проводилась с помощью компьютерной системы исследования ритма сердца “Варикард 2.51 с оригинальным сертифицированным программным обеспечением по Семенову Ю. Н. (2016) [6]), а также ЭКГ-Холтер системы “ДМС передовые технологии” (Москва). Для оценки симпатических и парасимпатических составляющих ритма сердца применен спектральный анализ [7-9]. Однако, следует отметить, что возрастная динамика спектральных характеристик, особенно, на фоне хронических заболеваний, их распознавательная ценность для клиники остаются недостаточно ясными. Важной является и та особенность, что для получения корректных и сравнимых результатов при использовании спектрального анализа ритма сердца требуется выполнение ряда условий, например, оценки степени стационарности исследуемого процесса и т.п. [6]. Поэтому целесообразно использование функциональных проб, в частности пробы с ФТД, для повышения диагностической информативности параметров спектрального анализа ВРС. Поскольку при дыхании естественным образом изменяется тонус блуждающего нерва, чем активнее проявляются вагусные воздействия на синусовый узел, и, следова-

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав.* Таблетки, покрытые 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*. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов; в комбинации с β -адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. **Хроническая сердечная недостаточность:** для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы*.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи.

Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Противопоказания*. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 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; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (АВ) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью*.** Препарат 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 (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада I степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальцевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** **Противопоказано:** с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. **Не рекомендуется:** с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейфрутовый сок. **Беременность и период лактации*.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **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. **Побочное действие*.** **Очень часто:** изменения световосприятия (фотопсия). **Часто:** нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. **Нечасто:** ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. **Очень редко:** фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неточной частоты: обмороч, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка*.** **Фармакологическое действие*.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I₁-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сервиз»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Представительство АО «Лаборатории Сервиз»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



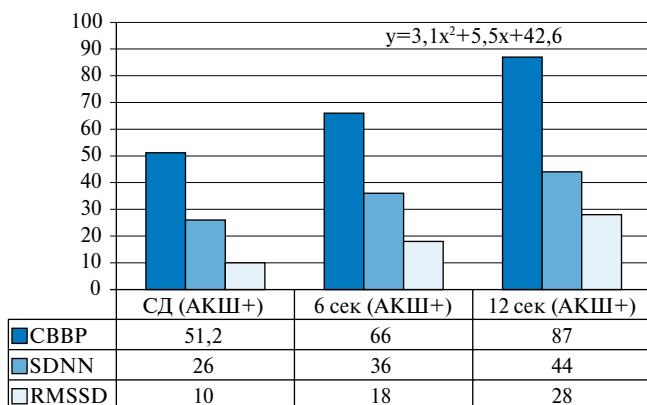


Рис. 1. 1-й тип реакции.

Примечание: для облегчения визуального представления в рамках одной диаграммы параметры CBVP уменьшены на 1 порядок.

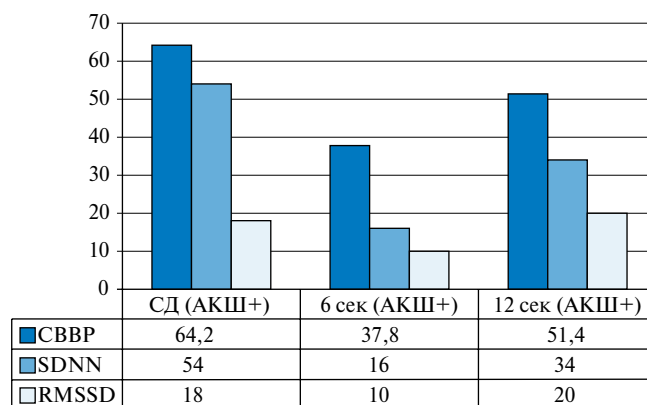


Рис. 2. 2-й тип реакции.

Примечание: для облегчения визуального представления в рамках одной диаграммы параметры CBVP уменьшены на 1 порядок.

тельно, выше парасимпатический тонус, тем значительнее колебания частоты пульса при дыхании. Поэтому оценка амплитуд колебаний длительности RR-интервалов во время дыхания может позволить судить о тоне парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Характер реакции спектральных составляющих на фоне фиксированного дыхания у пациентов в процессе восстановления после коронарных вмешательств может позволить судить об адекватности реабилитации.

ЭКГ регистрировалась в положении исследуемого лежа на спине, в состоянии покоя, в спокойных условиях, после 10-15 минут адаптации, утром через 1,5-2 часа после еды. Всем исследуемым проводилась проба с ФТД — 1 этап: спокойное дыхание лежа, второй этап: за 6 сек вдох-выдох, третий этап: за 12 сек вдох-выдох. Проведение пробы сопровождалось изображением на мониторе компьютера движущегося графика дыхания, настройка которого позволяла управлять глубиной и частотой дыхания.

При этом оценивались: HR (частота пульса) — средний уровень функционирования системы кровообращения; SDNN — суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения; RMSSD — активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50 — показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (относительное значение); CBVP — средняя взвешенная вариация ритмограммы.

В работе использовались такие статистические методы, как методы корреляционного анализа, методы оценки репрезентативности и однородности формируемых выборок, методы определения достоверности средних значений с применением для зависимых и независимых выборок, методы регрессионного и кластерного анализа, методы дисперсионного анализа и его непараметрический аналог с использо-

ванием критериев Фишера, Фридмана, Краскела-Уоллиса, Бонферрони, t-критерия. Графики и диаграммы выполнялись с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа программы Excel-2010 и пакета "Statistica 8.0" для Windows.

Результаты

В исходном состоянии до вмешательства у пациентов группы после АКШ было отмечено незначимое снижение изучаемых параметров ВРС, как традиционных, так и средневзвешенной вариабельности ритма CBVP.

После проведения АКШ в процессе пробы с ФТД оказалось возможным выделить по параметрам CBVP, SDNN и RMSSD при длительном приеме ивабрадина два основных типа реакции: 1 — рост параметров вариабельности ритма (рис. 1), 2 — снижение при 6-секундной пробе и последующий рост при 12-секундной пробе (рис. 2).

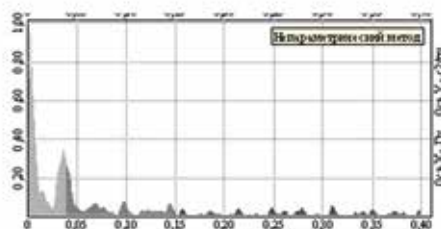
У 23% (6 чел.) пациентов была отмечена реакция 1 типа с ростом параметров ВРС (SDNN, RMSSD и CBVP) в процессе приема. При этом рост CBVP составил на первом этапе пробы 28,9%, на втором — 69,9% от исходных значений. Подобная динамика отмечена и в отношении SDNN и RMSSD.

У 77% (20 чел.) пациентов отмечено снижение этих параметров на первом этапе ФТД, а затем отмечается рост этих параметров при 12-секундной пробе, но не достигающее исходных значений. При втором типе реакции параметр CBVP на первом этапе ФТД снизился на 58,9%, на втором этапе вырос на 26,5% по сравнению с первым этапом (рис. 2).

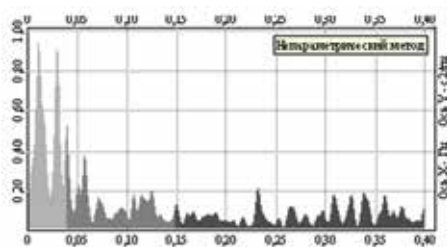
Средние значения доз ивабрадина у пациентов были 12,5 мг в сутки. Поскольку исходные параметры всех этих пациентов были соизмеримыми по клинико-лабораторным показателям, то можно пола-

Пример 1-го типа реакции:

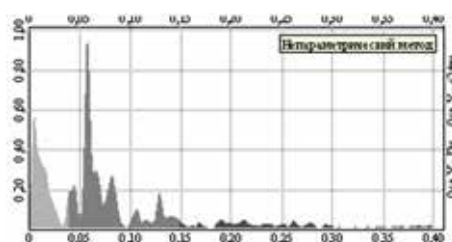
Спектральные составляющие variability ритма сердца



Свободное дыхание: CBBP 456, SDNN 16, RMSSD 8



Проба 6 сек: CBBP 752, SDNN 32, RMSSD 24

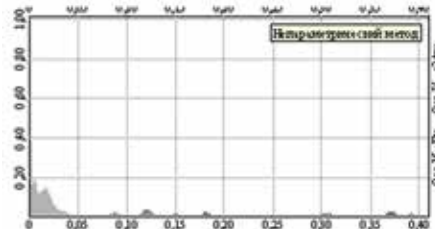


Проба 12 сек: CBBP 1012, SDNN 40, RMSSD 28

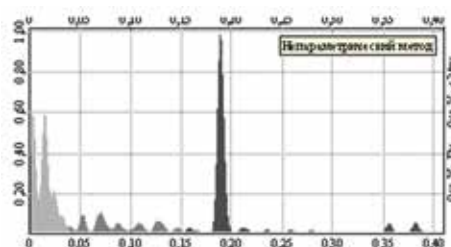
Рис. 3. Пациент Б., 1949 г.р., АКШ в 2014г. Лечение: ацетилсалициловая кислота 100 мг, ивабрадин 10 мг.

Пример 2-го типа реакции:

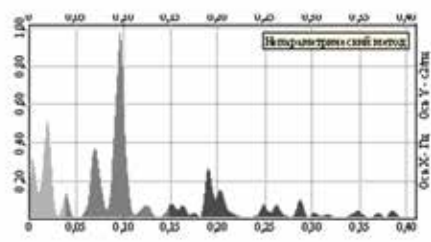
Спектральные составляющие variability ритма сердца



Свободное дыхание: CBBP 716, SDNN 52, RMSSD 24



Проба 6 сек: CBBP 464, SDNN 20, RMSSD 16



Проба 12 сек: CBBP 704, SDNN 56, RMSSD 32

Рис. 4. Пациент М.Н. И., 1951 г.р., АКШ в 2014г. Лечение: клопидогрел 75 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, ивабрадин 10 мг, периндоприл 5 мг.

гать, что реабилитация пациентов в первой подгруппе с реакцией первого типа с возрастанием показателей ВРС протекает более рационально, что характеризуется благоприятной динамикой показателей ВРС. Второй тип реакции, видимо, свидетельствует о недостаточно эффективной реабилитации (по показателям ВРС) и требует соответствующей врачебной коррекции. По-видимому, в этих случаях требуется коррекция всей программы реабилитации конкретного пациента, например, присоединение β -адреноблокаторов, переход на другой препарат и т.п.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что длительное рационально подобранное применение ивабрадина у пациентов после АКШ улучшает параметры ВРС, а проба с ФТД имеет практическое значение, позволяя врачу по типу ответа таких параметров ВРС, как CBBP и SDNN, RMSSD, судить

об адекватности процесса реабилитации пациентов и проводить ее рациональную коррекцию.

Вместе с тем, анализ спектральных составляющих ВРС у пациентов как с первым типом реакции, так и со вторым типом, показывает наличие вегетативного сдвига с долговременным относительным преобладанием симпатических влияний, проявляющихся на фоне теста с ФТД (рис. 3 и рис. 4).

В качестве примера двух реакций в процессе длительного приема ивабрадина приводим данные пациентов Б. и М. Как видно на рисунке 3, отмечается сдвиг вегетативного баланса (LF/HF) с 1,24 при спокойном дыхании до 0,77 на первом этапе пробы с ФД, и в дальнейшем с увеличением до 3,57 при 12-секундном дыхании. На рисунке 4 выявляется аналогичный характер реакции вегетативного индекса: динамика с 0,71 со снижением до 0,39 и далее с увеличением

до 1,81 на втором этапе ФТД. Характер изменения параметров СВВР, SDNN, RMSSD у представленных пациентов соответствует реакции первого типа (пациент М.) и, соответственно, реакции второго типа (пациент Б.).

В обоих представленных случаях наблюдается общее снижение потока вегетативных импульсов, что говорит о переключении сердечно-сосудистой системы на режим адаптации с включением центральных механизмов регуляции и характеризует компенсаторную перестройку внутрисистемного гомеостаза в кардиореспираторной системе со снижением ее функциональных возможностей.

Заключение

Полученные данные позволяют думать, что оценка параметров ВРС у пациентов после АКШ имеет наибольшее значение с точки зрения интегральной характеристики прогностического плана с возможным расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений. Пределы функциональных возможностей системы кровообращения меняются в процессе

реабилитации под воздействием, с одной стороны, прогрессирующего течения основного заболевания, с другой — программы врачебной реабилитации, эффективной или нет. Небольшой объем данных исследования не позволяет обоснованно обсуждать их физиологическую интерпретацию, а позволяет лишь отмечать, что развивающаяся вегетативная депрессия у больных ИБС как на фоне течения самого заболевания, так и вследствие оперативного вмешательства, снижает устойчивость функционирования регуляторных механизмов. Расширение диапазона устойчивости функционирования у пациентов данной категории происходит постепенно (в течение 2-3 лет) на фоне приема ивабрадина. Оценка этих изменений, по нашим данным, может проводиться при помощи функциональной пробы с ФТД. Рост параметров ВРС способствует расширению адаптационных возможностей и устойчивости организма к различным нагрузкам. Однако, в настоящее время, по нашим данным, в практике лишь только 17% пациентов после АКШ получают ивабрадин.

Литература

1. Khayutin VM, Lukoshkova EV. Fluctuations in heart rate spectral analysis. Bulletin of Arrhythmology 2002, 26: 10-21. Russian (Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Колебания частоты сердечбиений: спектральный анализ. Вестник аритмологии 2002, 26: 10-21).
2. Lazutkin MN, Lukyanov SA, Alekseev SA. Importance of delivery systems for oxygen therapy of respiratory failure. In the book: Diseases of the respiratory system: from baby to adult M:Brig, 2012: 28-9. Russian (Лазуткин М.Н., Лукьянов С.А., Алексеев С.А. Значение систем доставки кислорода в терапии дыхательной недостаточности. В кн: Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому М.:Бриг, 2012: 28-9).
3. Latfullin IA. Beta-blockers. Practical medicine 2008, 4: 61-2. Russian (Латфуллин И.А. Бета-блокаторы. Практическая медицина 2008, 4: 61-2).
4. Ovsyankina MA, Poskotinova LV. Reactivity of cardiovascular system in test with a fixed rate of breathing teachers. Fundamental research 2014, 11-2: 335-9. Russian (Овсянкина М.А., Поскотнинова Л.В. Реактивность сердечно-сосудистой системы в режиме пробы с фиксированным темпом дыхания у педагогов. Фундаментальные исследования 2014, 11-2: 335-9).
5. Poskotinova LV, Zenchenko TA, Medvedeva AA, et al. The ratio of the indices of heart rate variability and dispersion mapping of the electrocardiogram in humans in the conditions of the sample with a fixed rate of breathing. Herald of the Russian Academy of medical science 2012, 7: 44-9. Russian (Поскотнинова Л.В., Зенченко Т.А., Медведева А.А. и др. Соотношение показателей вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования электрокардиограммы у человека в условиях пробы с фиксированным темпом дыхания. Вестник Российской академии медицинских наук 2012, 7: 44-9).
6. Semenov YuN. The complexes of varikard for dosing levels of physical exertion during athletic training. In the book: the rhythm of the heart and the type of vegetative regulation in assessing the population's health and functional preparedness of athletes, M:Medical publishing, 2016: 253-56. Russian (Семёнов Ю.Н. Использование комплексов Варикард для дозирования уровней физических нагрузок в ходе спортивных тренировок. В кн: Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов, М:Медицинское издательство, 2016: 253-56).
7. Baevsky RM. Daily dynamics of electrophysiological changes in the myocardium and heart rate variability at different stages of space flight. In the book: XL Academic readings on cosmonautics in commemoration of academician S.P. Korolev and other outstanding domestic scientists — pioneers of space exploration, M:Medical publishing, 2015: 445-46. Russian (Баевский Р.М. Суточная динамика электрофизиологических изменений в миокарде и вариабельность сердечного ритма на разных этапах космического полета. В кн: XL Академические чтения по космонавтике посвященные памяти академика С.П. Королёва и других выдающихся отечественных ученых — пионеров освоения космического пространства, М:Медицинское издательство, 2015: 445-46).
8. Martynov ID, Fleishman AN. The use of spectral indices of heart rate variability in diagnostics of autonomic disorders in patients with neurogenic fainting Novokuznetsk: publishing house, 2014 p. 50. Russian (Мартынов И.Д., Флейшман А.Н. Использование спектральных показателей вариабельности ритма сердца в диагностике вегетативных нарушений у больных с нейрогенными обмороками Новокузнецк: Медицинское издательство, 2014 с. 50).

ОЦЕНКА АНТИИШЕМИЧЕСКОГО И АНТИАНГИНАЛЬНОГО ЭФФЕКТОВ НИКОРАНДИЛА С ПОМОЩЬЮ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ НА ТРЕДМИЛЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ КВАЗАР

Воронина В. П., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. от имени участников исследования КВАЗАР

Цель. В рамках исследования КВАЗАР оценить антиангинальный и антиишемический эффекты терапии никорандилом с помощью проб с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое, проводимое в 2-х параллельных группах многоцентровое исследование. Включено 120 пациентов, все пациенты получали метопролола тартрат в дозе 50 мг 2 раза/сут. После рандомизации пациентам основной группы к лечению добавляли никорандил (Н) 10 мг 2 раза/сут., через 2 нед. дозу увеличивали до 20 мг 2 раза/сут., пациенты контрольной группы принимали плацебо (П), продолжительность исследования составила 6 нед. Для оценки эффективности лечения Н в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. использовали ПДФН на тредмиле, проведенные на визите рандомизации (В0) и через 6 нед. терапии (В6).

Результаты. Прием Н через 6 нед. сопровождался статистически значимым увеличением времени до начала приступа стенокардии ($p < 0,0001$), времени до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм ($p < 0,005$) и времени до развития приступа стенокардии средней интенсивности ($p < 0,005$). В группе пациентов, принимающих П, увеличился только показатель переносимости пробы до начала приступа стенокардии ($p < 0,01$), при этом показатели продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм и до развития приступа стенокардии средней интенсивности статистически значимо не изменились. В подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST на фоне приема препарата Н непосредственно перед очередным назначением отмечен существенный прирост продолжительности ПДФН до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ($p < 0,05$), что подтверждает антиишемическое действие никорандила в течение суток при двукратном режиме дозирования.

Заключение. Никорандил статистически значимо увеличивал показатели переносимости физической нагрузки у больных ХИБС со стабильной стенокардией напряжения. Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о дополнительном и клинически значимом вкладе никорандила, назначаемого по 10-20 мг х 2 раза в день, как эффективного, хорошо переносимого антиангинального препарата второй линии терапии для лечения пациентов с ХИБС со стабильной стенокардией напряжения.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 97–103
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-97-103>

Ключевые слова: пробы с дозированной нагрузкой, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, никорандил, антиангинальный эффект, антиишемический эффект

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва, Россия.

Воронина В.П.* — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н.П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Деев А.Д. — к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биостатистики.

Список участников исследования КВАЗАР: Оганов Р.Г. — научный руководитель, Беленков Ю.Н. — научный руководитель, Карпов Ю.А. — научный руководитель, Марцевич С.Ю. — научный координатор.

Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Глечан А.М., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Мясников Р.П., Павлунина Т.О., Толпыгина С.Н., Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К., Прошлякова И.В., Червякова О.Г., Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Барт Б.Я., Михайлузова М.П., Рунихина Н.К., Глезер М.Г., Новикова М.В., Привалова Е.В., Данилгородская Б.А., Железных Е.А., Жукова А.В., Морозова Т.В., Вартанова О.А., Дурнецова О.С., Соболева Г.Н., Карпова И.Е. (Москва); Поздняков Ю.М., Белоносова С.В., Уринский А.М. (Московская область, г. Жуковский); Гинзбург М.Л. (Московская область, г. Люберцы); Нифонтов Е.М., Бутомо М.И., Бородзюла М.Э., Березина А.В., Черепихина А.Д., Шихалиев Д.Р. (Санкт-Петербург); Дупляков Д.В., Соснова Ю.Г. (Самара).

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

ХИБС — хронической ишемической болезни сердца, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, СН — стенокардии напряжения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НКД — нитраты короткого действия, НТГ — нитроглицерин, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 09.02.2017

Рецензия получена 13.02.2017

Принята к публикации 20.02.2017

ASSESSMENT OF ANTIISCHEMIC AND ANTIANGINAL EFFECTS OF NICORANDIL BY TREADMILL TEST, UNDER THE FRAMEWORK OF KVAZAR STUDY

Voronina V. P., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Deev A. D. on behalf of the KVAZAR study workgroup

Aim. Under the framework of KVAZAR study, to assess antianginal and antiischemic effects of nicorandil therapy with exercise test on treadmill in chronic coronary heart disease patients (CCHD) with stable angina.

Material and methods. Randomized, double blind, placebo-control study, conducted in 2 parallel groups, multicenter. Totally, 120 patients included, all were taking metoprolol tartrate 50 mg b.i.d. After randomization, main group was added nicorandil 10 mg b.i.d., in 2 weeks the dosage was increased to 20 mg b.i.d., control took placebo. Duration of the study 6 weeks. For the evaluation of efficacy of nicorandil therapy 10-20 mg b.i.d., exercise test was used, done at randomization visit (V0) and in 6 weeks (V6).

Results. Intake of nicorandil, in 6 weeks was followed by a significant increase of the time before the onset of angina ($p < 0,0001$), time to ST depression appearance for 1 mm ($p < 0,005$) and time for angina attack of moderate severity development ($p < 0,005$). In

placebo group, only the angina onset tolerance parameter improved ($p < 0,01$), but duration of exercise test and time for ST depression 1 mm did not change significantly. In the subgroup of patients having ischemic ECG changes during exercise test, it was showed significant increase of these changes in nicorandil vs placebo ($p < 0,05$); which confirms the anti-ischemic action of nicorandil during the day in double dosing regimen.

Conclusion. Nicorandil did statistically significantly improve the parameters of exercise tolerance in CCHD patients with stable angina. The results of the study make it to conclude on the additional and clinically significant impact of the drug 10-20 mg b.i.d. as an effective antianginal medication of second-line therapy for treatment of patients with CCHD with stable angina.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 97–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-97-103>

Key words: exercise tests, ischemic heart disease, stable angina, nicorandil, antianginal effect, antiischemic effect.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Стенокардия напряжения является наиболее типичным проявлением хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), которая занимает первые позиции в структуре смертности в мире в целом, а также в большинстве экономически развитых стран [1, 2]. Основной целью при выборе медикаментозных и немедикаментозных подходов к лечению стенокардии напряжения (СН) является улучшение прогноза, т.е. снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Основными терапевтическими подходами к лечению пациентов со стабильной СН остаются изменение образа жизни и назначение медикаментозной терапии [3]. Доказано, что у пациентов с ХИБС антиагреганты, липидснижающие препараты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента позволяют снизить риск смерти и нефатального инфаркта миокарда. Назначение пациентам со стабильной СН антиангинальных препаратов, в свою очередь, позволяет уменьшить выраженность симптомов стенокардии, повысить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни [1].

Одним из таких препаратов является никорандил, который хорошо зарекомендовал себя не только как антиангинальный препарат, но также как препарат, способный положительно влиять на прогноз ХИБС [4, 5]. В настоящее время этот препарат нашел широкое применение в качестве средства второй линии для лечения стабильной СН в большинстве стран Юго-Восточной Азии и в ряде европейских стран [6]. В нашей стране никорандил был зарегистрирован только в 2009г, он производится по оригинальной технологии отечественной компанией ПИК-ФАРМА. Необходимо отметить, что опыт применения никорандила у наших врачей не очень широкий. Возможно, это связано с отсутствием результатов крупных клинических исследований по изучению эффективности никорандила в российской популяции пациентов.

Исследование КВАЗАР было проведено с целью изучения влияния никорандила на клинические проявления болезни, а также на переносимость проводимой терапии при его добавлении к стандартной терапии у больных стабильной ХИБС. Результаты проведенного исследования на российской популяции пациентов еще раз продемонстрировали наличие у никорандила описанного в зарубежных публикациях отчетливого антиангинального действия [6, 7]. Добавляемый к стандартной терапии стабильной ХИБС никорандил существенно повышал ее эффективность, улучшал качество жизни пациентов [8, 9]. Кроме стандартных методов оценки эффективности терапии, в исследовании КВАЗАР был применен современный

метод, позволяющий изучить антиангинальный и антиишемический эффекты препарата: проба с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле, позволяющая объективно оценить переносимость пациентами физической нагрузки и возникающую во время ее проведения ишемию миокарда.

Цель данной работы: оценить антиангинальный и антиишемический эффекты терапии никорандилом с помощью ПДФН на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР.

Материал и методы

Дизайн исследования: многоцентровое двойное слепое, рандомизированное, проводимое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование. Протокол исследования был одобрен Центральным этическим комитетом Минздрава РФ, каждый пациент давал в письменной форме информированное согласие.

Для участия в исследовании КВАЗАР были отобраны пациенты с диагнозом ХИБС и стабильной СН II и III функционального класса (в соответствии с Канадской классификацией кардиологов). Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) было доказано по крайней мере одним из следующих признаков: перенесенным ранее инфарктом миокарда (более 3 мес. от начала исследования); данными коронароангиографии, выявившей стеноз не менее 50% по крайней мере в 1 основной коронарной артерии; проведенным ранее чрескожным коронарным вмешательством (не менее, чем за 6 мес. перед началом исследования); проведенной операцией аорто-коронарного шунтирования (не менее, чем за 3 мес. перед началом исследования); положительными результатами сцинтиграфии, демонстрирующими индуцированную нагрузкой обратимую ишемию миокарда (развитие транзиторного перфузионного дефекта); положительными результатами стресс-эхокардиографии, демонстрировавшими нарушение движения стенок миокарда при отсутствии нормального повышения фракции выброса левого желудочка при нагрузке.

В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или инсультом, тяжелой сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, с известными данными о стенозе основного ствола левой коронарной артерии более 50%, с электронным стимулятором сердца или имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, с запланированными процедурами чрескожного коронарного вмешательства или операции

аорто-коронарного шунтирования в период проведения исследования; больные с любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями или имевшие противопоказания к применению никорандила и бета-адреноблокаторов. Также пациенты не должны были иметь никаких противопоказаний к поведению ПДФН на тредмиле. Обязательным условием включения пациента в исследование были положительный результат ПДФН (наличие лимитирующей СН, представленной в виде приступа стенокардии средней интенсивности, который обычно заставляет пациента прекратить или снизить интенсивность физической нагрузки) и хорошая воспроизводимость ПДФН на визитах скрининга (В-1) и рандомизации (В0) (рис. 1).

Более подробно дизайн и протокол исследования представлены в предыдущей публикации [8]. Исследование состояло из двух частей: контрольного периода (10-14 дней) и периода лечения (6 нед.). Во время контрольного периода пациенты принимали метопролола тартрат 50 мг х 2 раза/сут., заполняли дневники регистрации приступов стенокардии и дополнительного приема нитроглицерина (НТГ), все другие антиангинальные препараты отменялись. Во время контрольного периода выполнялись как минимум две ПДФН на тредмиле. Если они были воспроизводимы (общая продолжительность обеих проб различалась не более чем на 1 мин или 20%), проводилась рандомизация пациентов либо в основную группу (прием никорандила по 10 мг 2 раза/сут. первые две недели с обязательным увеличением дозы препарата до 20 мг 2 раза/сут. в течение следующих четырех недель), либо в контрольную группу (прием плацебо 2 раза/сут.). Рандомизация осуществлялась централизованно путем телефонного звонка независимому оператору, пациенты были распределены в две группы в соотношении 1:1. Во время всего периода лечения пациенты продолжали принимать метопролола тартрат 50 мг х 2 раза/сут. и вести дневники, в которых отмечали приступы стенокардии и дополнительный прием НТГ. В конце периода лечения (В6) для оценки эффективности терапии выполнялись две ПДФН на тредмиле: непосредственно перед очередным приемом препаратов при минимальной активности препарата (никорандила либо плацебо) и на максимуме действия, т.е. через 1-1,5 часа после приема метопролола тартрата и никорандила либо плацебо.

На каждом визите проверялось клиническое состояние пациентов, анализировалась информация, отраженная в дневниках (кратность приступов стенокардии и дополнительного приема нитратов короткого действия (НКД) в неделю), оценивались нежелательные явления, а также проводился контроль приверженности пациентов назначенному лечению.



Рис. 1. Схема исследования.

ПДФН проводилась по протоколу Брюса, предусматривающему увеличение нагрузки каждые 3 мин. При проведении каждого теста регистрировали следующие показатели: исходные показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД и ЧСС на максимуме нагрузки, продолжительность ПДФН до развития приступа СН (T1), продолжительность ПДФН до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм (T=1,0) и общую продолжительность ПДФН (T2).

Статистическая обработка результатов. Обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовались стандартные методы описательной статистики, при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и ошибки или стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25;75]). Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Критериями эффективности терапии считались: увеличение продолжительности ПДФН на тредмиле (В6) по сравнению с ПДФН (В0), уменьшение частоты приступов стенокардии и уменьшение потребности в дополнительном приеме НТГ.

Результаты

Как уже было представлено ранее, в исследование было отобрано и включено в соответствии с протоколом 120 пациентов: 88 мужчин и 32 женщины, после рандомизации в группу лечения препаратом никорандил были распределены 61 человек (43 мужчины и 18 женщин), а в группу плацебо — 59 (45 мужчин и 14 женщин). Завершили исследование в соответствии с протоколом 114 человек. Исходно группы пациентов, получавшие никорандил или плацебо, по своим основным демографическим и клиническим показателям были сопоставимы [8, 9]. Также

Таблица 1

**Результаты рандомизации пациентов
в группы сравнения по основным
клинико-функциональным показателям ($M \pm m$)**

Основные данные	Группа (n=120)		
	Никорандил	Плацебо	p
САД (исх), мм рт.ст.	128,8±1,7	128,0±1,8	0,95
ДАД (исх), мм рт.ст.	79,7±1,2	80,9±1,2	0,99
ЧСС (исх), в мин	66,2±1,7	69,6±1,7	0,02
САД (мах), мм рт.ст.	157,9±2,7	155,2±2,7	0,39
ДАД (мах), мм рт.ст.	85,2±1,2	86,2±1,2	0,20
ЧСС (мах), в мин	112,4±2,1	113,2±2,1	0,22
T1, сек	255,7±13,8	274,6±14,3	0,34
T=1,0, сек	273,4±17,4	294,9±19,6	0,30
T2, сек	291,3±13,5	312,1±13,9	0,29

Примечание: T1 — время до начала приступа стенокардии, T=1,0 — время до депрессии 1,0 мм, T2 — время до развития приступа стенокардии средней интенсивности.

Таблица 2

**Основные показатели переносимости пробы
с дозированной физической нагрузкой (сек) ($M \pm \sigma$)**

		Визит (n=114)		
		B0	B6	p
T1	Никорандил	265,82±109,47	304,73±116,71	p<0,0001
	Плацебо	285,27±110,05	315,56±114,98	p<0,01
T=1,0	Никорандил	293,62±100,76	319,80±117,26	p<0,005
	Плацебо	319,05±109,81	325,85±115,66	p=0,34
T2	Никорандил	307,51±101,81	333,82±118,43	p<0,005
	Плацебо	327,53±105,26	342,96±110,02	p=0,18

Примечание: T1 — время до начала приступа стенокардии, T=1,0 — время до депрессии 1,0 мм, T2 — время до развития приступа стенокардии средней интенсивности или критериев прекращения ПДФН.

сопоставимы были обе группы пациентов при рандомизации и по показателям ПДФН (табл. 1).

Результаты ПДФН, проведенных на визитах В-1 и В0 для всех рандомизированных пациентов в соответствии с условиями протокола, были воспроизводимы: продолжительность обеих проб до появления приступа СН средней интенсивности (T2, сек) не различалась более, чем на 1 мин или на 20% ($\Delta Me=12,0$ [0,0; 25,0] сек).

С целью оценки эффективности лечения никорандилом в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. оценивались результаты ПДФН, проведенные на визите рандомизации (В0) и на заключительном визите через 6 недель терапии (В6). Основные временные показатели переносимости ПДФН, в том числе продолжительность ПДФН до развития приступа СН средней интенсивности или до появления критериев прекращения ПДФН (T2) представлены в таблице 2.

Прием препарата никорандила в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. в дополнение к терапии метопролола тартратом через 6 нед. сопровождался статистически

значимым увеличением таких показателей, как времени до начала приступа СН ($p<0,0001$), времени до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм ($p<0,005$) и времени до развития приступа СН средней интенсивности ($p<0,005$) при минимальной активности препарата перед его очередным назначением, что подтверждает антиангинальный эффект препарата. В группе пациентов, принимающих плацебо, увеличился только временной показатель переносимости пробы до начала приступа СН ($p<0,01$), при этом, показатели продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм и до развития приступа СН средней интенсивности статистически значимо не изменились.

При индивидуальном анализе оценке показателей T1 и T2 на визите В6 в сравнении с исходными данными визита В0, существенных различий между основной и контрольной группами в конце исследования не наблюдалось. В подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST, на фоне приема препарата никорандила в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. по показателю T=1,0 отмечался статистически значимый прирост переносимости нагрузки до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ($p<0,05$) при его минимальной активности непосредственно перед очередным назначением на визите В6. Это указывало на пролонгированное антиишемическое действие препарата никорандила через 12 часов после приема, несмотря на относительно малый период полужизни никорандила — около 1 ч [10]. В подгруппе пациентов, принимавших плацебо, продолжительность ПДФН до достижения депрессии сегмента ST=1,0 мм, наоборот, уменьшилась.

Дополнительными показателями эффективности, оцениваемыми за 6-недельный период лечения, были показатели ПДФН, выполненной перед очередным назначением препарата (никорандила или плацебо и во время максимума действия, т.е. через 1-1,5 часа после приема (табл. 3). Переносимость ПДФН, проведенной через 1-1,5 часа после приема 50 мг метопролола тартрата и 20 мг никорандила или плацебо увеличилась в сравнении с исходными показателями: статистически достоверно увеличились показатели T1, T2 и T=1,0 как в основной, так и в контрольной группах, значимых отличий между группами не было. Возможно, что на отсутствие этих межгрупповых различий оказал влияние эффект ишемического preconditionирования в группе плацебо, явившийся результатом первой ПДФН выполненной за 1-1,5 ч до повторной ПДФН.

Обсуждение

В настоящее время в лечении стабильной ХИБС довольно широко используются различные проце-

Таблица 3

Основные показатели переносимости пробы с дозированной физической нагрузкой до и после приема исследуемого препарата на визите В6 (сек)

		Визит (n=114)		
		В6 до приема	В6 после приема	P
T1	Никорандил	304,73±116,71	346,31±140,33	p<0,001
	Плацебо	315,56±114,98	345,35±126,15	p<0,01
T=1,0	Никорандил	319,80±117,26	354,02±133,06	p<0,001
	Плацебо	325,85±115,66	361,51±127,08	p<0,001
T2	Никорандил	333,82±118,43	370,02±133,32	p<0,001
	Плацебо	342,96±110,02	375,33±120,29	p<0,001

Примечание: T1 — время до начала приступа стенокардии, TST=1,0 мм — время до депрессии 1,0 мм, T2 — время до развития приступа стенокардии средней интенсивности или критериев прекращения ПДФН.

дуры по реваскуляризации миокарда. Тем не менее, терапевтические методы ведения пациентов со стабильной СН по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости в отношении влияния на отдаленный прогноз [11, 12]. Не вызывает сомнений, что терапевтические и хирургические подходы не должны рассматриваться альтернативно: у пациентов, прошедших через процедуры реваскуляризации миокарда, могут сохраняться симптомы стенокардии и такие пациенты продолжают нуждаться в назначении антиангинальных препаратов. Для устранения симптомов заболевания применяются антиангинальные препараты 1-ой и 2-ой линии, основные фармакологические свойства которых связаны с воздействием на гемодинамические показатели, что проявляется уменьшением ЧСС, вазодилатацией или сочетанием этих эффектов. Одним из таких препаратов является никорандил. Никорандил достаточно давно вошел в рекомендации по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов (2006г), его позиции не изменились и в обновленных рекомендациях (2013г), в которых предлагается использование никорандила (в качестве одной из альтернатив) при непереносимости бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция или их низкой эффективности (класс IIa, уровень B), а также при микроваскулярной стенокардии (класс IIb, уровень B) [1, 13].

Как уже отмечалось выше, данное исследование по своему дизайну было сравнительным и проводилось в параллельных группах пациентов. В связи с этим, большое внимание при анализе результатов исследования было уделено оценке правильности формирования двух групп пациентов, т.е. качеству проведенной рандомизации. Как было показано, обе группы не отличались по основным клинικο-демографическим и клиническим показателям, в т.ч. и по показателям переносимости ПДФН. Сопоставимость обеих групп пациентов в начале лечения позволила в дальнейшем провести вполне



Кординик®
никорандил

Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство



Европейский
стандарт
здоровья

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



www.nicorandil.ru



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

корректно анализ по сравнению полученных в конце проведенного исследования результатов. Второй положительной и принципиально важной характеристикой исследования являлось то, что оно проводилось двойным слепым методом. Это значительно повысило качество и надежность полученных результатов, поскольку в значительной степени исключило влияние всех участников исследования (как пациентов, так и врачей) на его результаты. Кроме этого, двойной слепой метод стал отличительным признаком этого клинического исследования от целого ряда исследований с никорандилом, проведенных в нашей стране. Количество пациентов, включенных в данную программу, было довольно большим (120 человек), что также позволило выявить определенные закономерности и тенденции, которые могли быть связаны с эффектом дополнительной терапии никорандилом.

В данной статье представлены данные оценки эффективности никорандила с помощью ПДФН, проведенных на тредмиле. Хорошо известно, что с помощью ПДФН можно оценить действие лекарственных препаратов, обладающих антиишемическим или антиангинальным действием. Для этого сравнивают результаты ПДФН, проведенных до назначения препарата и в определенные сроки после его приема. Однако для получения объективных результатов важно выполнение целого ряда правил: идентичности условий выполнения ПДФН до и после приема исследуемого препарата, времени их проведения, а также критериев прекращения: продолжительности пробы до начала приступа СН, развития лимитирующей стенокардии, ЭКГ-признаков ишемии миокарда. Сравнение результатов ПДФН, проведенных в начале лечения и через определенное время после его начала, помогает оценить эффективность препарата при курсовом лечении при определенной кратности приема препарата и исключить или подтвердить развитие привыкания.

В нашей стране опыт применения никорандила при стабильной стенокардии постепенно расширяется: после регистрации препарата проведен ряд сравнительных исследований никорандила с различными антиангинальными препаратами, продемонстрировавших не только снижение частоты приступов стенокардии, уменьшение приема нитратов короткого действия (НКД), но также положительное влияние на физические и психологические компоненты качества жизни пациентов [14-17]. В предыдущих статьях, в которых были представлены первые результаты исследования КВАЗАР, было продемонстрировано наличие у никорандила отчетливого

антиангинального эффекта, доказанного достоверным уменьшением количества приступов стенокардии и снижением потребности в применении НКД — основные показатели, отражающие антиангинальное действие лекарственного препарата. Также было выявлено статистически значимое изменение показателей, характеризующих улучшение качества жизни этих пациентов. Отсутствие существенного влияния никорандила на показатели АД и ЧСС, а также хорошая переносимость препарата представляют особый интерес при лечении пациентов со стабильной стенокардией, особенно при назначении в комбинации с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция или пролонгированными нитратами [8, 9].

В данной части исследования КВАЗАР с помощью ПДФН на тредмиле было продемонстрировано, что назначение никорандила в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. в дополнение к терапии метопролола тартратом через 6 недель сопровождалось статистически значимым увеличением всех временных показателей переносимости физической нагрузки, что подтверждает антиангинальный эффект препарата. Кроме того, в подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST, на фоне приема препарата никорандила непосредственно перед очередным назначением отмечался существенный прирост переносимости нагрузки до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ($p < 0,05$), что подтверждает антиишемическое действие препарата никорандила в течение суток при двукратном режиме дозирования.

Заключение

Таким образом, никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) статистически значимо увеличивает показатели переносимости физической нагрузки у больных ХИБС со стабильной СН. Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о дополнительном и клинически значимом вкладе никорандила, назначаемого по 10-20 мг х 2 раза/сут., как эффективного, хорошо переносимого антиангинального препарата второй линии терапии лечения пациентов с ХИБС со стабильной СН.

Конфликт интересов. Грант на проведение исследования выделен компанией ПИК-ФАРМА, однако это не отразилось на собственном мнении авторов при подготовке материалов исследования “КВАЗАР” для публикации.

Литература

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, и др. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949-3003.
2. Writing Group Members D, Mozaffarian D, Benjamin EJ, и др. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38-e360.
3. Secco G, Parisi R, Mirabella F, et al. Old and New Drugs for Treatment of Stable Angina: New Anti-Anginal Drugs and Coronary Revascularization. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015; 13(1): 21-4.
4. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J*. 2006; 70(10): 1256-62.
5. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9314): 1269-75.
6. Jiang J, Li Y, Zhou Y, et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016; 224: 183-7.
7. Hanai Y, Mita M, Hishinuma S, Shoji M. Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of β -blockers, nitrates and calcium antagonists. *Yakugaku Zasshi*. 2010; 130(11): 1549-63.
8. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD, on behalf of the KVAZAR study Comparative Assessment of Antianginal Efficacy and Safety of Nicorandil at the Background of Therapy With β -Adrenoblockers in Ischemic Heart Disease Patients With Stable Angina. *Kardiologia* 2016; 56(10): 30-4. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., КВАЗАР от имени участников исследования. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016; (10): 30-4).
9. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD, on behalf of the KVAZAR study. The study of the effect of nicorandil on the quality of life of patients with stable angina within KVAZAR study. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016; 12 (6): 654-60. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., от имени участников исследования КВАЗАР. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения в рамках исследования КВАЗАР. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 654-60).
10. Hiremath JG, Valluru R, Jaiprakash N, Katta SA, Matad PP. Pharmaceutical aspects of nicorandil. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010;2(4):24-9.
11. Boden WE. COURAGE 5 years on: the message grows stronger. *Heart*. 2012; 98(24): 1757-60.
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(15): 1503-16.
13. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27(11): 1341-81.
14. Sizova LM, Zakharova HVL, Kozlova NV, et al. Effect of potassium channel activator nicorandil on the quality of life in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiology*. 2016; 6 (6): 26-31. Russian (Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В. и др. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2016; 6(6): 26-31).
15. Ryabikhin EA, Mozheyko IU, Krasil'nikova SA. Assessing the impact of therapy on nikorandilom indicators of quality of life and prognosis of patients with stable angina. *Cardiology*. 2016; (11): 12-7. Russian (Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016; (11): 12-7).
16. Sizova GM, Shikh EV, Zakharova VL, et al. Modern pharmacotherapy of stable angina: opportunities and prospects of nicorandil. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010; 6 (4): 455-60. Russian (Сизова Ж.М., Ших Е.В., Захарова В.Л. и др. Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(4): 455-60).
17. Bulakhova EYu, Korennova OYu, Kondrashova MN, et al. The clinical benefits of therapy versus nikorandilom and isosorbide-5-mononitrate in patients with IHD. *Heart magazine for practicing physicians*. 2013; 12 (2 (70)): 1-5. Russian (Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашова М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении и изосорбид-5-моностратом у больных ИБС. *Сердце журнал для практикующих врачей*. 2013; 12(2(70)): 1-5).

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Швеции обратились к вопросу эректильной дисфункции (ЭД) после первого инфаркта миокарда. Они отмечают, что развитие ЭД ассоциировано с повышенной смертностью мужчин от сердечно-сосудистых заболеваний. В национальный регистр в период 2007-2013гг было включено 43145 мужчин моложе 80 лет с анамнезом инфаркта миокарда или реваскуляризации. Наблюдение в среднем длилось 3,3 года. Показано, что в сравнении с теми, кто применял препараты для лечения ЭД, отношение рисков (ОР) для смерти было 0,67, а для госпитализации по поводу сердечной недостаточности 0,60. При числе выписанных рецептов на препараты группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в количестве 1, 2-5 и >5, ОР для смерти было 0,66; 0,47 и 0,19, соответственно.

(По данным: *Heart*, 2017)

Международная группа исследователей провела проверку четырёх различных порогов исключения острого инфаркта миокарда по уровню высокочувствительного тропонина I (вчТнI). Выборка составила 2828 пациентов с финальным подтверждённым диагнозом у 16%. Применялись параметры: <2 нг/л; <5 нг/л; динамика в течение часа <2 нг/л при уровне <5 нг/л; алгоритм 0/1 ч, рекомендованный Европейским обществом кардиологов. Показано, что все четыре стратегии интерпретации уровня вчТнI эквивалентны по своей эффективности и безопасности. Авторы не рекомендуют однопороговое измерение <5 нг/л для пациентов с недавним началом болевого синдрома.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Японскими авторами было проведено исследование ассоциации опухолевого маркера СА-125 с мерцательной аритмией. Было включено 2 тысячи женщин в период с 2005г по 2015г, половина из которых были в постменопаузе. Участницы не имели сердечной недостаточности, заболеваний лёгких, анамнеза мерцательной аритмии и анамнеза новообразований. Мерцательная аритмия развилась у 4,2%. Обнаружено, что уровень СА-125 был значительно и достоверно выше у участниц с появившимся нарушением ритма. Также у них был выше уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Уровень СА-125 в плазме является независимым предиктором появления мерцательной аритмии с отношением рисков 1,29.

(По данным: *Heart*, 2017)

Авторы из США и Канады поставили вопрос о снижении приверженности к приёму новых пероральных антикоагулянтов ввиду того, что они не требуют контроля подобно варфарину. В период с января 1998г по март 2014г проведено последовательное изучение приверженности к приёму дабигатрана и ривароксабана; критерием “отказа” (некомплаентности) служил пропуск 14 дней и более в приёме препарата в течение

6 месяцев наблюдения. Всего включено 16 тысяч пациентов с мерцательной аритмией, в основном, старческого возраста. Обнаружено, что за полгода 36,4% пациентов оказывались некомплаентны к приёму дабигатрана и 31,9% — ривароксабана. Риск (отношение рисков, ОР) развития ОНМК и/или смерти у таких больных был ОР = 1,76 для дабигатрана и ОР = 1,89 для ривароксабана. Без учёта летального исхода риск ОНМК/ТИА был 3,75 и 6,25, соответственно, в сравнении с теми, кто регулярно принимал препарат.

(По данным: *Heart*, 2017)

Авторы из Гарварда (США) провели исследование связи церамидов плазмы и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эти вещества могут сигнализировать о переизбытке, ведущем к запуску некоторых патогенетических процессов. Из протокола PREDIMED извлечены данные 980 пациентов, наблюдавшихся в течение 7,4 лет. Они были рандомизированы в группу средиземноморской диеты плюс орехи и в группу контроля. Показано, что риск развития сердечно-сосудистой патологии выше при высокой суммарной концентрации четырёх церамидов (C16:0, C22:0, C24:0, C24:1) с максимальным отношением рисков ОР = 2,18 в верхних квартилях. Наиболее высокий риск был в группе с самым высоким уровнем церамидов и на контрольной диете, тогда как средиземноморская диета уменьшала негативное влияние этого показателя (кроме первого года наблюдения).

(По данным: *Circulation*, 2017)

Показана связь артериальной гипертензии (АГ) с течением различных форм ишемической болезни сердца при выполнении коронарного вмешательства, по данным шведского регистра SCAAR. Включены пациенты, последовательно госпитализированные в период с 1995г по 2013г с диагнозом острого коронарного синдрома либо стенокардии напряжения. Всего 176 тысячам проведена коронароангиография, из них у 44% была АГ. Наблюдение длилось 5,5 лет. Показано, что риск смерти независимо от других причин на 12% выше при наличии АГ. Наиболее высокий риск был у лиц моложе 65 лет, у курильщиков, при инфаркте миокарда с подъёмом ST. Минимальный риск был при стабильной стенокардии.

(По данным: *Blood Press*, 2017)

Авторами из США (Harris, et al.) проведён обзор влияния лекарственных препаратов на риск развития врождённых пороков у плода. Среди однозначно связанных с таким риском авторы выделяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также статины как имеющие связь с определённым видом пороков, наряду со старшим возрастом матери и отца, курением, ионизирующей радиацией.

(По данным: *Obstet Gynecol Surv*, 2017)

МЕМОРАНДУМ ESC ПО ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ, РАЗРАБОТАННЫЙ ПОД ЭГИДОЙ КОМИТЕТА ПО ПРАКТИКЕ ESC 2016

Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Авторы/члены рабочей группы: Jose Luis Zamorano* (Председатель) (Испания), Patrizio Lancellotti* (Со-Председатель) (Бельгия), Daniel Rodriguez Muñoz (Испания), Victor Aboyans (Франция), Riccardo Asteggiano (Италия), Maurizio Galderisi (Италия), Gilbert Habib (Франция), Daniel J. Lenihan¹ (США), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Alexander R. Lyon (Великобритания), Teresa Lopez Fernandez (Испания), Dania Mohty (Франция), Massimo F. Piepoli (Италия), Juan Tamargo (Испания), Adam Torbicki (Польша), Thomas M. Suter (Швейцария)

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПР): Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Великобритания/Германия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Польша), António Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Stephan Achenbach (Координатор КПР) (Германия), Giorgio Minotti (Координатор КПР) (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Héctor Bueno (Испания), Daniela Cardinale (Италия), Scipione Carerj (Италия), Giuseppe Curigliano (Италия), Evandro de Azambuja (Бельгия), Susan Dent (Канада), Çetin Erol (Турция), Michael S. Ewer (США), Dimitrios Farmakis (Греция), Rainer Fietkau (Германия), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Philippe Kohl (Бельгия), Paul McGale (Великобритания), Piotr Ponikowski (Польша), Juergen Ringwald (Германия), Marco Roffi (Швейцария), Jeanette Schulz-Menger (Германия), Justin Stebbing (Великобритания), Rudolf K. Steiner (Швейцария), Sebastian Szmit (Польша), Antonio Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Адреса для переписки: Jose Luis Zamorano, Head of Cardiology, University Hospital Ramon Y. Cajal, Carretera De Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Spain. Tel: +34 91 336 85 15, E-mail: zamorano@secardiologia.es; Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium and Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Italy. Tel: +32 4 366 7194, Fax: +32 4 366 7195, E-mail: plancellotti@chu.ulg.ac.be

¹Представляет Международное общество по кардиоонкологии (International CardiOncology Society, ICOS)

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oup.com).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций.

ESC не несет ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и/или неоднозначности между Рекомендациями ESC и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными компетентными органами здравоохранения, в частности, по правильному использованию медицинских или терапевтических стратегий.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений, как и при определении и внедрении профилактических, диагностических и терапевтических стратегий. В то же время, Рекомендации ESC не могут заменить личную ответственность меди-

цинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей.

А также Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных действующих рекомендаций или руководств, выданных компетентными государственными органами здравоохранения, чтобы управлять каждым клиническим случаем пациента в свете научных данных, в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами.

Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

©Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2016. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 105–139
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139>

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, химиотерапия, кардиотоксичность, кардиоонкология, дисфункция миокарда, аритмия, ишемия, раннее обнаружение, наблюдение, лечение рака.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2016), 37: 2768-2801, doi:10.1093/eurheartj/ehw211

Адаптированный перевод на русский язык: Бирюзов Александр.

Научное редактирование перевода выполнено: д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный кардиолог Самарской области, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ **Дупляков Д. В.**

2016 ESC POSITION PAPER ON CANCER TREATMENTS AND CARDIOVASCULAR TOXICITY DEVELOPED UNDER THE AUSPICES OF THE ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 105–139

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139>

Key words: European Society of Cardiology, chemotherapy, cardiotoxicity, cardio-oncology, myocardial dysfunction, arrhythmias, ischemia, early detection, surveillance, cancer therapy.

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	108
Предисловие.....	109
1. Введение.....	109
2. Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при лечении рака: патофизиология и тактика ведения	110
2.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность.....	110
2.1.1. Патофизиология и клинические проявления	110
2.1.1.1. Антрациклины.....	111
2.1.1.2. Другие общепринятые химиотерапевтические средства.....	112
2.1.1.3. Иммуноterapia и таргетная терапия	112
2.1.1.4. Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия	114
2.1.1.5. Ингибирование BCR-ABL-киназы	114
2.1.1.6. Ингибиторы протеасом.....	115
2.1.1.7. Лучевая терапия.....	115
2.1.2. Лечебно-диагностическая тактика	116
2.1.2.1. Скрининг, стратификация групп риска и тактика раннего выявления.....	116
2.1.2.2. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих антрациклины	117
2.1.2.3. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих HER2-блокаторы	117
2.1.2.4. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих иVEGF.....	117
2.1.2.5. Скрининг и стратегия раннего выявления	118
2.1.2.6. Способы диагностики миокардиальной токсичности	118
2.1.3. Ключевые моменты	120
2.2. Ишемическая болезнь сердца	120
2.2.1. Патофизиология и клинические проявления	120
2.2.1.1. Фторпиримидины	121
2.2.1.2. Цисплатин	121
2.2.1.3. Иммунная и таргетная терапия	121
2.2.1.4. Лучевая терапия.....	121
2.2.2. Лечебно-диагностическая тактика	122
2.2.3. Ключевые моменты	122
2.3. Патология клапанов.....	123
2.3.1. Патофизиология и клинические проявления	123
2.3.2. Лечебно-диагностическая тактика	123
2.4. Нарушения ритма сердца	123
2.4.1. Патофизиология и клинические проявления	123
2.4.1.1. Удлинение интервала QT	124
2.4.1.2. Наджелудочковая аритмия.....	124
2.4.1.3. Желудочковые аритмии	125
2.4.1.4. Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости	125
2.4.2. Лечебно-диагностическая тактика	125
2.4.2.1. Интервал QT и сопутствующие факторы риска его удлинения.....	125
2.4.3. Ключевые моменты	125
2.4.3.1. Мерцательная аритмия и трепетание предсердий.....	126
2.4.3.2. Брадикардия или атриовентрикулярная блокада	126
2.5. Артериальная гипертензия	126
2.5.1. Патофизиология и клинические проявления	126
2.5.2. Лечебно-диагностическая тактика	127
2.5.3. Ключевые моменты	127
2.6. Тромбоэмболическая болезнь	127
2.6.1. Патофизиология и клинические проявления	127
2.6.1.1. Артериальный тромбоз.....	127
2.6.1.2. Венозный тромбоз и ВТЭ	128
2.6.2. Лечебно-диагностическая тактика	128
2.7. Заболевания периферических сосудов и инсульт.....	129

2.7.1. Патофизиология и клинические проявления	129
2.7.1.1. Заболевания периферических артерий	129
2.7.1.2. Инсульт	129
2.7.2. Лечебно-диагностическая тактика	129
2.8. Легочная гипертензия	130
2.8.1. Патофизиология и клинические проявления	130
2.8.2. Лечебно-диагностическая тактика	130
2.9. Другие сердечно-сосудистые осложнения	131
2.9.1. Болезни перикарда	131
2.9.2. Плевральный выпот	131
2.9.3. Автономная дисфункция	131
2.10. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения в особых популяциях	131
2.10.1. Детская онкологическая группа	131
2.10.2. Пожилые пациенты	131
2.10.3. Беременные	132
3. Стратегии предупреждения и уменьшения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии	132
3.1. Методы предупреждения или восстановления дисфункции миокарда, вызванной кардиотоксической терапией	132
3.1.1. Перед назначением кардиотоксичного противоопухолевого лечения	132
3.1.2. Пациенты с повышением уровня тропонина	133
3.1.3. Пациенты с бессимптомным снижением ФВ в ходе лечения рака или после него	133
3.1.4. Пациенты с бессимптомным снижением GLS в ходе химиотерапии	133
3.1.5. Пациенты с СН в процессе противоопухолевого лечения и после него	134
3.1.6. Нелекарственные вмешательства с кардиопротективным действием для больных раком	134
3.2. Предупреждение тромбоэмболических осложнений	134
3.3. Стратегии уменьшения осложнений, обусловленных применением конкретных препаратов	135
3.3.1. Антрациклины	135
3.3.2. HER2 таргетная терапия	135
3.3.3. Аналоги пиримидина	135
3.3.4. Ингибиторы сигнальных путей VEGF	136
3.3.5. Лучевая терапия	136
4. Программы длительного наблюдения за пациентами, перенесшими онкологическое заболевание	136
4.1. Дисфункция миокарда	136
4.2. Болезни сосудов	137
4.3. Патология клапанов	137
5. Будущие перспективы и направления исследований	137
6. Приложение	139

Сокращения и условные обозначения

Общества и организации

ASE — Американское общество эхокардиографии
 EACVI — Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации
 ESC/EOK — Европейское общество кардиологов
 ICOS — International CardiOncology Society, Международное общество по кардиоонкологии
 NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца
 FDA — управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств

Клинические исследования, программы, регистры

COT — регистр кардиотоксичности в онкологии

Сокращения

2D — двухмерный
 3D — трехмерный
 5-ФУ — 5-фторурацил
 АВК — антагонисты витамина К
 АГ — артериальная гипертензия
 ББ — бета-блокатор
 БРА — блокатор ангиотензиновых рецепторов
 БКК — блокатор кальциевых каналов
 ВТЭ — венозная тромбоэмболия
 ДИ — доверительный интервал
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ЗПА — заболевание периферических артерий
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия
 КПР — комитет ЕОК по практическим рекомендациям
 КТ — компьютерная томография
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 НМГ — низкомолекулярный гепарин
 НПОАК — новые пероральные антикоагулянты
 НУП — натрийуретический пептид
 ПЖ — правый желудочек
 ПК — патология клапанов
 СН — сердечная недостаточность
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ФВ — фракция выброса
 ЭКГ — электрокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография
 CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65-74, Sex category (female)
 МРТ — магнитно-резонансная томография сердца
 GLS — глобальная продольная деформация
 HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each)
 HER2 — человеческий эпидермальный фактор роста 2
 NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)
 T-DM1 — трастузумаб-эмтазин
 TKI — ингибиторы тирозинкиназы
 VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия

Предисловие

В Рекомендациях и меморандумах, разработанных под эгидой комитета ЕОК по практическим рекомендациям (КПР) суммирована и оценена вся доказательная база по изучаемому вопросу на момент написания документа с целью помощи практикующим врачам в выборе наилучшей стратегии лечения данного состояния в каждом индивидуальном случае, принимая во внимание влияние на исход, а также соотношение риска/пользы определенных диагностических или терапевтических методов. Рекомендации и меморандумы направлены на помощь практикующим врачам в принятии решений в повседневной практике. Однако, окончательное решение относительно каждого пациента должно быть принято лечащим врачом (врачами) после беседы с пациентом и его родственниками.

Члены данной Рабочей группы были отобраны ЕОК для обобщения существующих данных для клиницистов, занимающимся лечением пациентов с данной патологией. Выбранные эксперты провели детальный обзор опубликованных данных в области диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с данной нозологией в соответствие со стратегией КПР. Выполнена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, учитывая соотношение риска/пользы. Если имелись такие данные, то были представлены ожидаемые эффекты на общее состояние здоровья населения в популяции.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании, заполняли формы, отражающие конфликт интересов, относительно любых форм взаимоотношений, которые могут быть истолкованы реальными или потенциальными источниками конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл, их можно найти на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в декларациях, возникшие во время написания рекомендаций, должны быть поданы в ЕОК и обновлены. Рабочая группа получила всю финансовую поддержку от ЕОК без какого-либо участия со стороны индустрии здравоохранения.

КПР курирует и координирует подготовку новых рекомендаций и меморандумов, подготавливаемых рабочими группами, группами экспертов или советами. КПР также отвечает за процесс одобрения этих документов. После рецензирования, документ одобряется всеми экспертами Рабочей группы. Окончательный документ одобряется КПР для публикации в *European Heart Journal*. Документы разработаны с учетом научных и медицинских данных, доступных на момент их написания.

Задачей разработки документов КПР является не только интеграция наиболее актуальных исследований, но также создание образовательных инстру-

ментов и реализация программ по рекомендациям. Для реализации этих принципов готовятся компактные формы рекомендаций, обещающие презентации, буклеты с основными тезисами, брошюры для пациентов, а также электронная версия для цифровых приложений (смартфонов и т.п.). Перечисленные версии рекомендаций выпускаются в сокращенном виде и всегда ссылаются на полную версию текста, которая доступна на Web сайте ЕОК. Национальным кардиологическим обществам, входящим в состав ЕОК, предлагается одобрить, перевести и внедрить рекомендации и меморандумы КПР. Реализация данной программы необходима, так как соблюдение клинических рекомендаций может повлиять на исход заболевания.

Для подтверждения, что ежедневная клиническая практика осуществляется в соответствии с рекомендациями, необходимо проведение регистров и популяционных исследований, тем самым замыкая цепь между клиническими исследованиями, написанием рекомендаций и их внедрением в клиническую практику.

В своей практической деятельности, а также при проведении и внедрении превентивных, диагностических и терапевтических стратегий, врачам предлагается учитывать рекомендации и меморандумы КПР. Тем не менее, приводимые документы КПР не отменяют личной ответственности работников здравоохранения за принятие правильных решений с учетом особенностей каждого конкретного случая, включая обсуждение возникающих вопросов с пациентом и, при необходимости, с опекуном или лицом, осуществляющим уход. Также ответственностью работников здравоохранения является следование правилам и предписаниям в отношении назначения лекарственных препаратов или использования медицинских изделий, действующим на момент назначения лечения.

1. Введение

Достигнутые успехи в разработке новых методов лечения не только привели к улучшению выживаемости больных раком, но и повысили заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов лечения [1, 2]. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относится к наиболее частым побочным эффектам, и существуют реальные опасения, что последние могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших онкобольных [3]. Они могут быть результатом кардиотоксичности, которая включает непосредственно действие противоопухолевого лечения на функцию и строение сердца, или может быть следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [4].

Хотя в последние годы кардиоонкологии уделяется повышенное внимание, многие аспекты сер-

дечно-сосудистых последствий лучевой или лекарственной терапии остаются до конца не выяснены. Кроме того, невозможность спрогнозировать отдалённые последствия побочных эффектов противоопухолевого лечения ведёт к гипо- или к гипердиагностике ССЗ, порой приводя к неспособности предупредить нежелательные явления, а порой — к напрасному прерыванию жизненно важного лечения рака.

Комплексное рассмотрение ССЗ, как последствия перенесенного противоопухолевого лечения, требует создания мультидисциплинарных команд, включая специалистов в области кардиологии, онкологии и других смежных областях. Взаимная заинтересованность в создании оптимального ухода за онкологическими пациентами и вылеченными от рака является важным стимулом для развития кардиоонкологических групп. Однако объём оказания помощи и междисциплинарного взаимодействия до сих пор не определены. Сложность клинических вопросов, планируемых к рассмотрению кардиоонкологами, требует формирования учебного курса, объясняющего знания и умения, необходимые для оптимального ухода, и стационарные условия для работы экспертов. Эти кардиоонкологические группы также должны быть вовлечены в процесс длительного наблюдения за перенесшими рак пациентами с возможными отсроченными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), а также к разработке возможных новых методов лечения, которые могут иметь кардиотоксическое воздействие, или к оценке сердечных осложнений, связанных с подобными лекарственными средствами.

Настоящий документ рассматривает различные этапы мониторинга сердечно-сосудистой системы и принятия решений до назначения противоракового лечения, в процессе его и после окончания последнего. Хотя настоящий документ не является формальным клиническим практическим руководством, он предназначен в помощь профессионалам, участвующим в лечении онкологических больных и излечившихся от рака пациентов, представляя согласованное экспертное мнение исходя из действующих стандартов оказания медицинской помощи данной группе пациентов.

В целом, сердечно-сосудистые осложнения противораковой терапии могут быть разделены на девять основных категорий, которые обсуждаются в данном документе:

- Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН);
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- Патология клапанов (ПК);
- Нарушения ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;

- Артериальная гипертензия (АГ);
- Тромбоэмболические осложнения;
- Заболевание периферических сосудов и инсульт;
- Лёгочная гипертензия (ЛГ);
- Перикардальные осложнения.

2. Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при лечении рака: патофизиология и тактика ведения

2.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность

2.1.1. Патофизиология и клинические проявления

Дисфункция миокарда и СН, часто описываемые как *кардиотоксичность*, являются наиболее серьезными ССО противоопухолевого лечения, приводящими к росту ССЗ и смертности. Совместные усилия специалистов, участвующих в лечении онкологических больных, чрезвычайно важны в предупреждении и управлении кардиотоксичностью, без ущерба лечению рака, чтобы максимально улучшить общий результат лечения пациента [5]. Момент времени, когда кардиотоксичность проявляется клинически, существенно варьирует; некоторые виды противоопухолевого лечения вызывают побочные эффекты, которые появляются достаточно рано после воздействия, — вследствие чего могут негативно повлиять на противораковую терапию, в то время как другие виды лечения вызывают сердечные поражения, приводящие к клиническим проблемам только годы спустя. К тому же, некоторые противоопухолевые средства, например, антрациклины, способны вызывать прогрессирующее ремоделирование миокарда как отдалённое последствие повреждения кардиомиоцитов, что в дальнейшем приводит к развитию кардиомиопатии. Другие препараты могут вызывать преходящую дисфункцию сердца без долгосрочных последствий.

Прогнозирование отдалённых сердечно-сосудистых осложнений — дело непростое, потому что онкологические пациенты получают множество противоопухолевых лекарств, а порой и лучевую терапию, когда кардиотоксическое действие возможно происходит при взаимодействии различных терапевтических методов [6].

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и СН являются относительно частыми и серьёзными побочными эффектами лечения рака. Дети, излечившиеся от рака, получавшие антрациклины и/или медиастинальную лучевую терапию, в последующей жизни имеют 15-кратное повышение риска развития СН в сравнении с аналогичной контрольной группой [7]. У пациентов более старшей возрастной группы при наличии уже существующих сердечно-сосудистых факторов риска, кратковременный риск развития СН также повышен. Например, у перенесших агрессивную неходжкинскую лимфому СН отмечалась в 17%

случаев в течение 5 лет [8]. Также растёт понимание, что ингибиторы тирозинкиназы (TKI) увеличивают развитие дисфункции ЛЖ или СН, особенно у онкологических больных с уже имеющимися сердечно-сосудистыми факторами риска [9]. В таблице 1 приводится обзор случаев возникновения дисфункции ЛЖ при воздействии различных химиотерапевтических средств.

2.1.1.1. Антрациклины

Антрациклины имеют высокую эффективность в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний системы крови, но отказ от их применения вследствие побочного действия на сердце может негативно повлиять на прогноз [22, 23]. С другой стороны, антрациклины способны вызывать необратимое повреждение сердца, что, в свою очередь, также влияет на прогноз [24]. К примеру, доксорубин связан с возникновением застойной СН в 5% случаев, при достижении кумулятивной пожизненной дозы в 400 мг/м², а более высокие дозировки ведут к экспоненциальному повышению риска, до 48% — при 700 мг/м² [10]. Однако восприимчивость к антрациклам у пациентов весьма различна. В то время как многие переносят стандартную дозу антрациклинов без каких-либо отдалённых осложнений, у некоторых пациентов лекарственная кардиотоксичность может возникнуть уже после первой дозы [25].

Наиболее общепринятый патофизиологический механизм антрациклиновой кардиотоксичности описывается гипотезой окислительного стресса, которая подразумевает, что генерация реактивных форм кислорода и перекисное окисление липидов клеточной мембраны повреждает кардиомиоциты. Предполагаются, что есть и другие механизмы, играющие роль в процессе [26-31]. Для детального обсуждения клеточного и молекулярного механизмов читателю предлагаются два обзора [32, 33].

Кардиотоксичность антрациклинов может быть острой, ранней или поздней. Острая токсичность проявляется, преимущественно, развитием суправентрикулярной аритмии, преходящей дисфункцией ЛЖ и электрокардиографическими изменениями. Она развивается у менее 1% пациентов сразу после инфузии препарата и обычно обратима. Однако острая сердечная дисфункция может также отражать повреждение миоцитов, что в конечном итоге может вылиться в раннюю или позднюю кардиотоксичность. Не существует подтвержденной тактики, определяющей обратимость дисфункции сердца или прогрессирующая; однако повышение сердечных биомаркеров может быть указывать на риск развития у пациентов отдалённой кардиотоксичности.

Ранние проявления кардиотоксичности возникают в течение первого года лечения, в то время как

Таблица 1

Частота возникновения дисфункции ЛЖ, ассоциированной химиотерапевтической терапией препаратов дисфункции в связи с химиотерапией [10-21]

Химиотерапевтическое средство	Частота возникновения (%)
Антрациклины (дозозависимость)	
Доксорубин (Адриамицин)	
400 мг/м ²	3-5
550 мг/м ²	7-26
700 мг/м ²	18-48
Идарубин (>90 мг/м ²)	5-18
Эпирубин (>900 мг/м ²)	0,9-11,4
Митоксантон (>120 мг/м ²)	2,6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м ²)	2
Алкилирующие средства	
Циклофосфамид	7-28
Ифосфамид	
<10 г/м ²	0,5
12,5-16 г/м ²	17
Антиметаболиты	
Клофарабин	27
Антимикротубулярные средства	
Доцетаксел	2,3-13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела	
Трастузумаб	1,7-20,1 ^{28a}
Бевацизумаб	1,6-4 ^{14b}
Пертузумаб	0,7-1,2
TKI (низкомолекулярные)	
Сунитиниб	2,7-19
Пазопаниб	7-11
Сорафениб	4-8
Дазатиниб	2-4
Иматиниба мезилат	0,2-2,7
Лепатиниб	0,2-1,5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеазы	
Карфилзомиб	11-25
Бортезомиб	2-5
Смешанные	
Эверолимус	<1
Темсилолимус	<1

Примечание: ^a — если используется в комбинации с антрациклами и циклофосфамидом, ^b — у пациентов, получающих конкурентные антрациклины.

Сокращение: TKI — ингибиторы тирозинкиназы.

поздние — проявляют себя через несколько лет (в среднем через 7 лет после лечения) [34, 35]. У пациентов старше 65 лет, лечившихся наиболее распространенными дозировками антрациклинов, частота антрациклиновой СН может достигать 10%. Такая классификация (ранняя и поздняя кардиотоксичность) основана на ретроспективных исследованиях, в которых снижение фракции выброса

Таблица 2

**Факторы, связанные с риском
кардиотоксичности после лечения антрациклинами^а**

Факторы риска
• Накопленная доза • Женский пол • Возраст — Старше 65 лет — Младше 18 лет • Почечная недостаточность • Одновременная или предшествующая лучевая терапия, затрагивающая сердце • Одновременная химиотерапия — Алкилирующие или антимикротубулярные средства — Иммуно- или таргетная терапия • Хронические заболевания (имевшиеся ранее) — Болезни сердца, связанные с напряжением стенки (миокарда) — АГ — Генетические факторы

Примечание: ^а — антрациклины (даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин) или антраценедион (митоксантрон).

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

(ФВ) ЛЖ выявлялось как после развития СН, так и случайно при обследовании детей, больных раком. Недавнее исследование Cardinale et al. [36], включавшее 2 625 пациентов (средний период наблюдения 5,2 года), обнаружило развитие кардиотоксичности в 9% случаев после лечения антрациклинами, где 98% случаев возникли в течение первого года и были бессимптомны. Антрациклиновая кардиотоксичность чаще всего характеризуется именно постоянно прогрессирующим снижением ФВ ЛЖ. У многих больных симптомы появляются лишь годы спустя, часто при воздействии других пусковых факторов, которые могут указывать, что антрациклины негативно влияют на компенсаторные механизмы [37].

Кроме того, если антрациклиновая дисфункция сердца выявляется рано и начинается лечение препаратами против СН, функциональное восстановление таких больных часто проходит с хорошими результатами. Напротив, если пациенты выявляются с опозданием после начала дисфункции, такую СН обычно лечить сложно [38]. Факторы риска антрациклиновой кардиотоксичности включают суммарную дозу, полученную за все время, схему введения и любые факторы, повышающие восприимчивость сердца, включая уже имеющиеся болезни сердца, АГ, одновременное использование других химиотерапевтических средств или медиастинальной лучевой терапии, пожилой возраст (>65 лет) [13]. Развивающееся сердце также особенно уязвимо, и дети, получающие антрациклины, подвержены чрезвычайно высокому риску развития антрациклиновой кардиотоксичности [39] (табл. 2). У пациентов с одним или множественными факторами риска раз-

вития антрациклиновой кардиотоксичности, кривая зависимости “накопленная доза/кардиотоксичность” сдвигается влево, и такие пациенты должны наблюдаться особенно внимательно, или для них должна быть выбрана альтернативная схема химиотерапии.

2.1.1.2. Другие общепринятые химиотерапевтические средства

Другие стандартные средства химиотерапии, которые способны вызывать дисфункцию миокарда и СН — это циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид и таксаны (паклитаксел и доцетаксел). Циклофосфамидная кардиотоксичность относительно редка и в первую очередь наблюдается у пациентов, получающих большие дозы (>140 мг/кг) перед пересадкой костного мозга [40]. СН обычно возникает в течение нескольких дней после назначения лекарства, и факторы риска включают общую болюсную дозу, пожилой возраст, комбинированную терапию с другими противоопухолевыми средствами и медиастинальным облучением [41]. Некоторые алкилирующие агенты, схожие с циклофосфамидом, такие как цисплатин и ифосфамид, изредка вызывают СН вследствие нескольких патологических эффектов, включая ишемию миокарда. Дополнительно, химиотерапия препаратами платины требует назначения больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта объемная перегрузка при уже существующих поражениях миокарда (нежели прямая токсичность) часто приводит к дебютному или повторному эпизоду СН. Доцетаксел, лекарство, часто применяемое при раке молочной железы, в комбинации с другими антрациклинами, циклофосфамидом или трастузумабом, как оказалось, также повышает вероятность СН; однако вклад отдельно взятых препаратов в схемах, включающих несколько лекарственных средств, зачастую оценить сложно [42]. Некоторые доклады предполагали, что таксаны могут быть безопасней для пациентов с уже имеющейся дисфункцией ЛЖ, которым следует избегать антрациклинов [43], но абсолютные риски кардиотоксичности таксанов неизвестны. Однако идут серьезные споры относительно больных раком молочной железы, для которых истинное преимущество применения антрациклинов взамен таксанов не столь очевидно, как в случае лечения лимфомы или саркомы. Оценка риск/выгода должна включать как факторы риска отдельно взятых пациентов, так и потенциальную эффективность, основанную на характеристиках опухоли.

2.1.1.3. Иммунотерапия и таргетная терапия

Совсем недавно иммунотерапия и таргетная терапия привели к существенному улучшению эффективности противоопухолевых средств. Ингибирование

сигналов рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) либо антителами (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-эмтазин (Т-DM1)), либо TKI (лапатиниб) улучшила результаты лечения больных HER2-положительным раком молочной железы, когда они применяются в сочетании с химиотерапией [44]. Изначально кардиотоксичность была высокой, когда трастузумаб назначался одновременно с антрациклинами при метастатическом раке молочной железы [45]. Назначение трастузумаба после антрациклинов или использование схемы химиотерапии без антрациклинов существенно снизило частоту клинических эпизодов СН. Основываясь на результатах нескольких крупномасштабных исследований адъювантной терапии рака молочной железы, в которых проспективно оценивали побочные кардиальные эффекты, частота возникновения дисфункции сердца составляет 7-34% с развитием СН класса III-IV по NYHA у 0-4% пациентов. Относительные риск развития дисфункции сердца и СН составил 5,1 и 1,8, соответственно [44]. Когда трастузумаб применялся одновременно с антиметаболитами и алкилирующими агентами у больных раком желудка, частота дисфункции сердца и СН составила 5% и <1%, соответственно [46]. Эти данные указывают, что одновременное или предшествующее использование антрациклинов существенно повышает кардиотоксичность трастузумаба. Однако в упомянутых исследованиях пациенты были относительно молоды (средний возраст 50 лет) и имели нормальную или близкую к нормальной функцию сердца (обычно ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) без значительной предшествующей кардиальной патологии. Риск кардиотоксичности трастузумаба у больных с болезнями сердца, существующими до его назначения, неизвестен. Это также может объяснить, почему некоторые авторы обнаруживали высокую частоту побочных кардиальных эффектов в регистровых исследованиях. В ретроспективном обсервационном исследовании, базирующемся на международной классификации болезней (МКБ), без доступа к данным о ФВ ЛЖ, суммарная частота возникновения дисфункции сердца или СН у пациентов, лечившихся антрациклинами или трастузумабом, через год и через 5 лет была 6,2% и 20,1%, соответственно [47]. Подобное повышение кардиотоксичности в динамике не наблюдалось в исследованиях трастузумаба в качестве адъювантной терапии рака груди; в действительности, был выявлен низкий риск дебютного проявления кардиотоксичности после завершения терапии трастузумабом [48-51]. Данные длительного наблюдения (до 10 лет) за пациентами, лечившимися трастузумабом, являются обнадеживающими из-за отсутствия позднего возникновения СН у больных с низким исходным сердечно-сосудистым риском [48-51]. В отличие от антрациклинов, кардиотоксич-

ность трастузумаба обычно манифестирует во время лечения. Это привело к появлению различных протоколов наблюдения за развитием кардиотоксичности, которые отличны между странами и центрами. В целом считается, что кардиотоксичность трастузумаба не соотносится с накопленной дозой, хотя сообщалось об удвоении частоты возникновения дисфункции ЛЖ, когда пациенты лечились 24 месяца, а не 12 месяцев, как обычно [49]. Трастузумаб-индуцированная дисфункция ЛЖ и СН обычно обратимы при прекращении лечения и/или в сочетании с лечением СН [52]. Механизм кардиотоксичности блокаторов рецепторов HER2 включает структурные и функциональные изменения сократительных белков и митохондрий, но они редко приводят к гибели клеток, что объясняет возможную обратимость поражения [53-54]. Факторы риска кардиотоксичности вследствие применения HER2-блокаторов включают предшествующий прием антрациклинов, короткий интервал (3 недели вместо 3 месяцев) между лечением антрациклинами и курсом блокаторов HER2, уже имеющуюся АГ, низкую ФВ ЛЖ и пожилой возраст [3, 55]. Одним из наиболее существенных клинических осложнений трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности является прерывание лечения, что связано с повышенным риском рецидива рака [56]. Среди больных HER2-положительным раком молочной железы, получающих адъювантно трастузумаб, кардиотоксичность была наиболее частой причиной прерывания терапии у 13,5% пациентов (30% из-за развития СН и 70% бессимптомного снижения ФВ ЛЖ). В большинстве регистрационных исследований рака молочной железы лечение было прекращено, когда у больных развивалась СН или (у бессимптомных пациентов) при снижении ФВ ЛЖ ниже 45% [52]. Не существует рандомизированных исследований, доказывающих, что лекарства для лечения СН улучшают сердечную функцию у больных с трастузумаб-индуцированной дисфункцией сердца. Однако аналогично опыту пациентов с антрациклиновой кардиотоксичностью, трастузумаб-индуцированная дисфункция сердца обычно улучшается течение на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [36, 38].

Кардиотоксический риск других таргетных анти-HER2 средств (лапатиниб, пертузумаб и Т-DM1) оказался сходен с трастузумабом. В крупном исследовании у пациентов с раком молочной железы, сравнивающим эффективность монотерапии адъювантным трастузумабом с комбинацией трастузумаба и адъювантного лапатиниба у >8000 женщин со средним периодом наблюдения в 4,5 года оказалось, что частота возникновения кардиотоксичности варьировала от 2 до 5% и от 2 до 3% среди женщин, перенесших СН [57]. В данном исследовании, когда функция сердца оценивалась проспективно и сравнивалась

Таблица 3

Факторы, связанные с риском кардиотоксичности после лечения анти-HER2 средствами и иVEGF [70-72]

Препарат	Факторы риска
Анти-HER2 вещества	
- Антитела — Трастузумаб — Пертузумаб — T-DM1 - TKI — Лапатиниб	- Предшествующее или одновременное лечение антрациклинами (короткий интервал между антрациклинами и анти-HER2 терапией) - Возраст (старше 65 лет) - Высокий индекс массы тела больше 30 кг/м² - Предшествующая дисфункция ЛЖ - АГ - Предшествующая лучевая терапия
иVEGF	
- Антитела — Бевацизумаб — Рамуцирумаб - TKI — Сунитиниб — Пазопаниб — Акситиниб — Нератиниб — Афатиниб — Сорафениб — Дазатиниб	- Предшествующая СН, выраженная ИБС или КБС (например, митральная регургитация), хроническая ишемическая кардиомиопатия - Предшествующее применение антрациклинов - АГ - Уже имевшиеся (хронические) болезни сердца

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КБС — клапанная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, HER2 — человеческий эпидермальный фактор роста 2, T-DM1 — трастузумаб-эмтазин, TKI — ингибиторы тирозинкиназы.

с изначальной, применялись современные схемы адъювантной или неоадъювантной химиотерапии, включая антрациклины у более чем 70% пациентов. Кардиотоксический риск T-DM1 и пертузумаба также оказался сходен с трастузумабом, хотя проспективные данные крупных адъювантных испытаний пока недоступны [58, 59].

2.1.1.4. Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия

Ингибирование фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) благоприятно для лечения больных солидными опухолями, но некоторые ингибиторы VEGF (иVEGF) способны вызывать обратимые или необратимые побочные кардиальные эффекты, особенно при использовании одновременно или после проведения общепринятой химиотерапии. В крупном исследовании у больных раком молочной железы, в котором проспективно оценивалась функция сердца, препарат гуманизированных моноклональных антител к VEGF (анти-VEGF антитело) бевацизумаб, применявшийся после химиотерапии, вызывал дисфункцию ЛЖ у 2% пациентов и СН класса III-IV по NYHA у 1% пациентов [60]. Аналогичным образом была установлена кардиотоксичность TKI — сунитиниба, пазопаниба и акситиниба. Эти лекарственные средства вызывают дисфункцию сердца у 3-15%

пациентов и симптоматическую СН у 1-10% пациентов [61-64]. Другие анти-иVEGF, такие как сорафениб и вандетаниб, также вызывают дисфункцию сердца, но проспективные данные крупных клинических исследований отсутствуют. В недавнем мета-анализе оценивался риск развития застойной СН, связанный со всеми TKI рецепторов VEGF, одобренных к использованию Управлением США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Всего в анализ было включено 10 647 пациентов из 21 рандомизированных исследований фазы II и фазы III, использовавших одобренные TKI рецепторов VEGF (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, понатиниб и регорафениб). Значительное повышение риска развития в 2,69 раз застойной СН всех степеней наблюдалось при использовании TKI рецепторов VEGF в сравнении с контрольной группой, не получавших TKI. Однако риск развития тяжелой СН повышался незначительно. Риск относительно специфических TKI (акситиниб) был сходен с относительно неспецифическими TKI (сунитиниб, сорафениб, вандетаниб и пазопаниб) [65].

иVEGF также вызывают значительное повышение АД, потенциально опасное для функции сердца. [66] Многие анти-VEGF противоопухолевые средства ингибируют множественные сигнальные пути, и определение патофизиологического механизма, вызывающего кардиотоксичность, может быть непростым (табл. 3 и Раздел 2.5) [67, 68]. Очень сложно делать точный прогноз относительно пациентов, с развитием кардиотоксичности вследствие приема данных лекарственных препаратов, поскольку большинство этих веществ используется для лечения больных с метастатическим заболеванием с ограниченной продолжительностью жизни. Однако можно предположить, что, если АГ контролируется во время проведения терапии, вероятность развития СН можно уменьшить. Аналогично, если развивается дисфункция сердца, она может быть обратимой у большого количества пациентов при назначении адекватной и интенсивной терапии СН [69].

2.1.1.5. Ингибирование BCR-ABL-киназы

Ингибирование BCR-ABL-киназы малыми молекулами, вроде иматиниба, серьезно улучшает прогноз у пациентов с тяжелыми формами хронической лейкемии и некоторыми формами стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Несмотря на то, что результаты первых исследований предполагали вероятность развития иматиниб-индуцированной кардиотоксичности, анализ крупных когорт эти данные не подтверждает [73]. Новые, более мощные ингибиторы BCR-ABL, такие как нилотиниб и понатиниб, тоже демонстрировали связь с сердечно-сосудистыми событиями [74, 75].

Таблица 4

Исходные факторы риска развития кардиотоксичности

Существующие болезни миокарда	Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска
• СН (и с сохранённой, и со сниженной ФВ) • Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50% или высокий уровень НУП^а) • Доказанная ИБС (перенесённые инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда) • Умеренная или тяжёлая ПК с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ • АГ с гипертрофией ЛЖ • Гипертрофическая кардиомиопатия • Дилатационная кардиомиопатия • Рестриктивная кардиомиопатия • Саркоидоз сердца с поражением миокарда • Выраженные нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)	• Возраст (<18 лет; >50 лет для трастузумаба; >65 лет для антрациклинов) • Семейный анамнез раннего ССЗ (<50 лет) • АГ • Сахарный диабет • Гиперхолестеринемия
Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение	Факторы риска, связанные с образом жизни
• Предшествующий прием антрациклинов • Предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения	• Курение • Потребление алкоголя в больших количествах • Ожирение • Сидячий образ жизни

Примечание: ^а — НУП >100 Пг/мл или NT-proBNP >400 Пг/мл без альтернативных причин.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КБС — клапанная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, BNP — В-тип натрийуретического пептида, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа).

2.1.1.6. Ингибиторы протеасом

Протеасомные ингибиторы являются относительно новым способом лечения множественной миеломы. Бортезомиб и карфилзомиб — два клинически доступных препарата, теоретически способные вызывать дисфункцию сердца. Протеасомы — протеиновые комплексы, ответственные за разрушение нефункциональных или ненужных белков, обладают важной поддерживающей функцией в кардиомиоците, и, если эта поддерживающая функция нарушается, следует ожидать развития и дисфункции сердца, и другие сердечные проблемы [76]. Частота возникновения СН на фоне приема бортезомиба относительно низкая (до 4%) в сравнении с карфилзомибом, хотя она часто преувеличивается из-за одновременного использования стероидов [77]. Карфилзомиб — более мощный и необратимый протеасомный ингибитор, и предварительные данные позволяют предполагать существенно больший риск развития СН (до 25%) [78, 79].

2.1.1.7. Лучевая терапия

Фактическое развитие лучевой кардиотоксичности оценить сложно по нескольким причинам. Это — длительный период между непосредственно воздействием и клиническим проявлением болезни сердца, применение одновременно кардиотоксичной химиотерапии, непрерывное совершенствование методик облучения, изменения состава пациентов, неспособность объяснить развитие болезни сердца предшествующей лучевой терапией, несмотря на растущую обеспокоенность кардиологов по поводу отдалённых

эффектов этого метода. Несколько исследований установили относительный риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений между 2,2 и 12,7 у перенесших лимфому Ходжкина и между 1 и 2,2 у больных раком молочной железы [80, 81]. Избыточный абсолютный риск смертности колеблется от 9,3 до 28 на 10 000 человеко-лет наблюдения [80]. Среди выживших риск СН был повышен в 4,9 раз [81]. Среди больных раком молочной железы, получавших лечение в период 1980–2000 гг, риск кардиотоксичности был наибольшим для пациентов, получавших лучевую терапию левой молочной железы вместе с кардиотоксичной химиотерапией, что предполагает взаимное усиление риска развития сердечных осложнений [82]. Выраженный интерстициальный миокардиофиброз — частое проявление лучевой кардиотоксичности, с поражением различного объема миокарда и локализации [80]. Из 1820 взрослых, перенесших в детстве злокачественное заболевание (средний возраст 31 год; средний период после постановки диагноза 23 года), получали химиотерапию антрациклинами (n=1050), лучевую терапию грудной клетки (n=306) или оба метода одновременно (n=464); из них 22% пациентов, получавших только лучевую терапию, имели признаки диастолической дисфункции, и 27,4% показали снижение толерантности к физической нагрузке (<490 м за 6 мин ходьбы) [83]. Систоллическая дисфункция в основном наблюдается, когда лучевая терапия комбинируется с антрациклинами. СН тоже может усугубляться сопутствующей ПК, обусловленной облучением, и ИБС, и способна развиваться годами.

Таблица 5

**Эквивалентные дозы антрациклинов, в сравнении
с быстрой инфузией доксорубицина в качестве референсного значения [94]**

Препарат	Относительная кардиотоксичность	Заболеваемость СН увеличивается свыше 5% при превышении накопленной дозы (мг/м ²)
Доксорубин (быстрая инфузия)	1	400
Эпирубин	0,7	900
Даунорубин	~0,75	800
Идарубин	0,53	150

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

Таблица 6

Предлагаемые способы диагностики кардиотоксичности

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
ЭхоКГ: — 3D ФВ ЛЖ — 2D ФВ ЛЖ по Симпсону — GLS	- ФВ ЛЖ: снижение >10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность. - GLS: относительное процентное уменьшение >15% от исходного может предполагать риск кардиотоксичности.	- Широкая доступность. - Отсутствие радиации. - Оценка гемодинамики и других сердечных показателей.	- Вариабельность результатов у разных исследователей. - Качество изображения. - GLS: вариабельность у разных поставщиков, технические требования.
Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	Снижение >10% ФВ ЛЖ, если она была исходно <50% указывает на кардиотоксичность.	Воспроизводимость.	- Суммарное облучение. - Ограниченная структурная и функциональная информация по другим сердечным показателям.
MPT	Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы.	- Точность, воспроизводимость. - Выявление диффузного миокардиофиброза с помощью T1/T2 картирования и оценки внеклеточной объемной доли.	- Ограниченная доступность. - Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата).
Сердечные биомаркеры: — Тропонин I — Высокочувствительный тропонин I — НУП — NT-proBNP	- Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ. - Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении.	- Точность, воспроизводимость. - Широкая доступность. - Высокая чувствительность.	- Недостаточно доказательств, чтобы установить значимость небольших увеличений. - Разные значения в разных наборах. - Не до конца установлена роль для планового наблюдения.

Сокращения: 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НУП — натрийуретический пептид, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, MPT — магнитно-резонансная томография сердца, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа).

2.1.2. Лечебно-диагностическая тактика

2.1.2.1. Скрининг, стратификация групп риска и тактика раннего выявления

Первый этап выявления пациентов с повышенным риском кардиотоксичности состоит из тщательной исходной оценки сердечно-сосудистых факторов риска (табл. 4). В немногочисленных исследованиях были предложены шкалы для оценки риска у различных групп онкологических больных [39, 84]. Однако ни одна из этих шкал не была проверена проспективно, и клиническое суждение является определяющим при оценке риска на индивидуальном уровне. Оценка риска должна включать анамнез заболевания, физикальное исследование и исходные показатели

сердечной функции. Сердечные биомаркеры (натрийуретические пептиды (НУП) или тропонины) могут рассматриваться в качестве дополнения, отдавая предпочтение тому же анализу, который применяется во время последующих измерений, чтобы увеличить сравнимость. Крайне важно выявить субклинические поражения сердца, которые могут повлиять на клинические решения относительно выбора химиотерапии, назначения кардиопротекторов или увеличения кратности контрольных визитов (например, бессимптомная дисфункция ЛЖ). Наконец, исходная оценка сердечно-сосудистых рисков способствует правильной интерпретации последующих результатов/изменений во время регулярного мониторинга. Исходная

оценка риска часто выполняется командой онкологов, но консультация кардиолога настоятельно рекомендуется для пациентов группы высокого риска. Высокий риск можно определить и по количеству факторов риска и их тяжести. Пациенты группы высокого риска развития кардиотоксических осложнений должны быть обследованы кардиологом, экспертом в этой области, или, при необходимости, группой кардиоонкологической командой.

Тактика скрининга и выявления кардиотоксических осложнений включает методы диагностической визуализации (эхокардиография, радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)) и биомаркеры (тропонин, НУП) (табл. 6). Выбор методики зависит от местной компетентности и доступности. Следует учитывать несколько важных принципов:

- Для продолжающегося скрининга на всём протяжении лечения следует использовать одинаковые методики и/или биомаркеры. Не рекомендуется смена методик или биомаркеров.
- Предпочтительны методики и тесты с наилучшей воспроизводимостью.
- Предпочтительны визуализирующие методики, которые позволяют получать дополнительную клиническую информацию (например, функция правого желудочка (ПЖ), давление в легочной артерии, функция клапанов, состояние перикарда).
- Если возможно, предпочтительна высококачественная визуализация без использования радиации.

Точные сроки и периодичность выполнения визуализирующих методов и анализов будет зависеть от специфического противоопухолевого лечения, общей накопленной дозы кардиотоксической химиотерапии, схемы и длительности введения и исходного сердечно-сосудистого риска у пациента.

2.1.2.2. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих антрациклины

У пациентов, получающих адъювантные антрациклины, следует оценить исходную функцию сердца. Если выявлены систолическая дисфункция или выраженная ПК, следует проконсультироваться с онкологами на предмет выбора схемы химиотерапии без использования антрациклинов и/или назначения кардиопротекторов. В случае их применения, следует выполнить вторую оценку функции сердца в конце курса лечения, особенно если у пациента высок риск развития кардиотоксичности или последует лечение потенциально кардиотоксичными таргетными препаратами. Для схем лечения высокими дозами антрациклинов и для пациентов с высоким исходным риском следует рассмотреть проведение ранней оценки функции сердца после достижения кумулятивной дозы доксорубицина 240 мг/м² (табл. 5) [10, 31, 85]. Измерение концентрации хотя бы одного

биомаркера — высокочувствительного тропонина (I или T) или НУП — может рассматриваться в начале исследования. Определение высокочувствительного тропонина I предполагается при каждом цикле антрациклиновой химиотерапии [86, 87]. На сегодняшний день, эта тактика предупреждения или улучшения отдаленных последствий кардиотоксичности не была проверена, но повышение уровня сердечных биомаркеров определяет пациентов с высоким риском кардиотоксичности, для которых меры по ее предупреждению могут оказаться благоприятными.

2.1.2.3. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих HER2-блокаторы

Часто, хоть и не всегда, пациенты, получающие HER2-блокаторы, до начала таргетной терапии пациенты получают антрациклины. В подобных случаях наблюдение должно быть начато до назначения антрациклинов. Стандартный скрининг во время лечения зависит от местных протоколов и рекомендаций, но обычно кардиомониторинг проводится каждые 3 месяца в ходе лечения HER2-блокаторами и один раз — по завершении курса. Некоторые исследователи установили, что частота возникновения клинически значимой трастузумаб-индуцированной дисфункции сердца существенно ниже, если подтверждающая оценка ЛЖ проводится через 3 недели после начального (бессимптомного) снижения ФВ ЛЖ [52]. Несколько исследований продемонстрировали улучшение ранней диагностики снижения ФВ ЛЖ, если анализ на тропонины и спекл-трекинг ЭхоКГ выполняются каждые 3 месяца в течение адъювантной терапии трастузумабом. Учитывая различные сроки возникновения трастузумаб-индуцированной дисфункции ЛЖ, анализ уровня тропонинов должен рассматриваться после каждого цикла терапии для пациентов с высоким исходным риском [88-90].

2.1.2.4. Сердечно-сосудистая терапия у пациентов, получающих iVEGF

Оптимальная этапность наблюдения за пациентами, получающими различные iVEGF, известные способностью вызывать дисфункцию миокарда, требует дальнейшего изучения. После исходной оценки, у некоторых пациентов дисфункция ЛЖ развивается вскоре после начала лечения, в то время как у других она развивается через несколько месяцев. Если исходный риск высокий, целесообразно проводить раннюю повторную оценку в первые 2-4 недели после начала таргетной молекулярной терапии, к примеру, сунитинибом, сорафенибом или пазопанибом. Помимо прочего, инструкции к этим лекарственным препаратам предлагают проводить периодическую повторную оценку состояния функции сердца, но конкретно не установлено — как и когда. В настоящее время, целесообразно повторно выполнять

ЭхоКГ, например, каждые 6 месяцев до полной стабилизации значения ФВ ЛЖ. Вместе с тем доказательств в пользу какой-либо конкретной стратегии наблюдений недостаточно. В одном обсервационном исследовании, предполагавшем проведение каждые 2-3 месяца ЭхоКГ, а также оценки уровня тропонина или N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), миокардиальная токсичность была выявлена у 33% пациентов, получавших иVEGF для лечения карциномы почки [9].

2.1.2.5. Скрининг и стратегия раннего выявления

Все пациенты, получающие кардиотоксичную химиотерапию, должны проходить кардиологическое обследование, включая оценку функции ЛЖ, в процессе наблюдения после окончания лечения. В недавнем исследовании сообщалось о развитии дисфункции ЛЖ у 9% пациентов после антрациклиновой химиотерапии в неселективной группе из 2 625 пациентов, выявляемой в 98% случаев в течение 12 месяцев после последнего цикла химиотерапии [38]. Для определения целесообразности отмены терапии, необходимо проспективное наблюдение за теми пациентами, у кого развились признаки кардиотоксичности в процессе лечения, и была начата кардиопротективная терапия. Самые последние данные показывают, что взрослым пациентам, подвергшимся воздействию высокой накопленной дозы антрациклинов и/или лучевой терапии грудной клетки, необходимо пожизненное наблюдение. Именно так сегодня рекомендуется поступать у пациентов переживших рак в детском возрасте [91, 92]. Кроме того, в настоящее время разрабатываются рекомендации по наблюдению за пациентами, перенесшими рак во взрослом возрасте [4, 93].

Исходная ЭхоКГ-оценка функции ЛЖ рекомендована до начала потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии для всех пациентов независимо от анамнеза, чтобы подтвердить исходный риск. Для пациентов группы низкого риска (нормальная исходная ЭхоКГ, отсутствие клинических факторов риска) следует проводить ЭхоКГ через каждые 4 цикла лечения HER2-блокаторами или после 200 мг/м² доксорубина (или эквивалента) при лечении антрациклинами. Более частое наблюдение может рассматриваться для пациентов с исходной измененной ЭхоКГ (например, сниженная ФВ ЛЖ или на нижней границе нормы, структурное заболевание сердца), а также с высоким исходным клиническим риском (например, предшествующая терапия антрациклинами, инфаркт миокарда в анамнезе, лечение по поводу СН). Пациенты, завершившие химиотерапию высокими дозами антрациклинов (≥ 300 мг/м² доксорубина или эквивалента), или пациенты, у которых развилась кардиотоксичность (например, поражение ЛЖ), требующая кардиопротективной

терапии, должны повторять ЭхоКГ через 1 год и через 5 лет после завершения лечения рака.

Оптимальная методика, длительность и частота наблюдений у взрослых, подвергшихся кардиотоксической химиотерапии, но не имевших симптомов на всем протяжении первоначального лечения, остаются неясными и чаще основаны на согласованном мнении экспертов, нежели на данных исследований [95]. Ретроспективные обсервационные данные у пожилых больных раком молочной железы, лечившихся адъювантными антрациклинами, показывают, что риск развития застойной СН продолжает повышаться в течение более 10 лет последующего наблюдения [96]. Однако подобного повышения риска развития застойной СН не отмечено при долговременном наблюдении за пациентами, получавшими адъювантные антрациклины после трастузумаба [49, 50]. Скорее всего, причина этого кроется в том, что последние (пациенты) были существенно моложе, а поэтому их риск развития кардиотоксичности — ниже. Основываясь на этих наблюдениях, оправданно проведение регулярного и долговременного наблюдения за пожилыми пациентами и за пациентами с факторами риска развития кардиотоксичности, которые получали антрациклины.

2.1.2.6. Способы диагностики миокардиальной токсичности

Электрокардиография (ЭКГ). ЭКГ рекомендуется регистрировать у всех пациентов и до, и во время лечения. Она позволяет выявлять любые ЭКГ-признаки кардиальной токсичности, включая тахикардию в покое, изменения ST-T, нарушения проводимости, удлинение интервала QT или нарушения ритма сердца. Однако эти изменения являются неспецифичными и могут быть связаны и с другими факторами (табл. 10). Следует отметить, эти изменения ЭКГ могут быть преходящими и не связаны с развитием хронической кардиомиопатии.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ — методика выбора для выявления дисфункции миокарда до, в процессе и после лечения рака (табл. 6) [85, 95]. При отсутствии трехмерной (3D) ЭхоКГ, наилучшей для измерения ФВ ЛЖ, если эндокард определяется четко, для измерения объема ЛЖ и ФВ у таких пациентов рекомендуется двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона. Кардиальная дисфункция, возникшая вследствие лечения рака, определяется как снижение ФВ ЛЖ на $>10\%$, до значения ниже минимальной границы нормы [85, 97]. Это снижение должно быть подтверждено при проведении повторной визуализации сердца через 2-3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВ ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ можно дополнительно классифицировать как симптоматическое, бессимптомное или в отношении обратимости поражения [85]. Хотя точный интервал

между исследованиями не установлен, ЭхоКГ следует повторять в ходе наблюдения, чтобы подтвердить восстановление, или чтобы выявить обратимую дисфункцию ЛЖ. ЭхоКГ также способна выявить другие осложнения лечения рака, включая вовлечение клапанов сердца или перикарда, а также признаки ЛГ [98, 99].

Главное ограничение 2D-ЭхоКГ — относительно средняя воспроизводимость, которую можно улучшить с помощью 3D-ЭхоКГ. Последняя характеризуется наилучшей воспроизводимостью [100], но продолжает зависеть от качества изображения, доступности и опыта оператора. Для серийной оценки у больных раком измерения ФВ ЛЖ идеально выполнять одним и тем же специалистом на том же оборудовании, чтобы свести разброс к минимуму [85].

Другие полезные ЭхоКГ-методики включают контрастную ЭхоКГ, которая показана пациентам с субоптимальным качеством ЭхоКГ — для улучшения контрастирования границ эндокарда ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ может быть полезна для пациентов с промежуточной или высокой клинической предсказательной ценностью ИБС, но данные о прогнозе СН у больных раком отсутствуют. Допплеровская визуализация миокарда и оценка деформации — многообещающий метод, который при возможности должен использоваться. Несколько недавних исследований подтвердили значимость оценки деформации для раннего выявления дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии [92]. Сообщалось, что глобальная продольная деформация миокарда (GLS) точно прогнозирует последующее снижение ФВ ЛЖ [101, 102]. Относительное процентное снижение GLS >15% от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. Пока не будет достигнута полная стандартизация показателей продольной деформации между различными производителями, рекомендуется использовать одно и то же оборудование для долговременного наблюдения за онкологическими больными, чтобы облегчить интерпретацию результатов. Если доступны, эти современные ЭхоКГ-методики являются предпочтительными для принятия клинических решений, если выполняются специалистами с соответствующей квалификацией [103].

Исследование диастолической дисфункции широко распространено у онкобольных как до, так и во время лечения; однако нет никаких данных, что эти проявления могут служить основой для прекращения терапии.

Радиоизотопная визуализация сердца. Оценка функции ЛЖ с помощью радионуклидной ангиографии в течение многих лет использовалась для диагностики кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, с хорошей точностью, воспроизводимостью

[104] и небольшими техническими ограничениями. Однако все “плюсы” омрачаются воздействием радиации и ограниченностью получаемой дополнительной информации о структуре сердца и его гемодинамике (табл. 6). Поскольку ЭхоКГ и радионуклидная ангиография имеют различные контрольные значения (используемые для оценки функции ЛЖ), для исходного и последующего обследований следует использовать одну и ту же методику [105, 106].

Магниторезонансная томография. МРТ важна для оценки структуры и функции сердца. Методика полезна для выявления причин дисфункции ЛЖ, для понимания причины дисфункции ЛЖ и ПЖ в сложных случаях (например, пограничные или противоречивые результаты других методов визуализации) [93, 107]. Она также служит для оценки перикарда, особенно у больных с облучением грудной клетки. Отсроченное контрастирование гадолинием может быть полезно для выявления рубцевания или фиброза, которые могут иметь прогностическое значение применительно к нарушениям функций ЛЖ [108, 109]. Кроме того, МРТ является превосходным тестом для комплексной оценки тканей сердца и инфильтративных состояний. Использование уникальных возможностей МРТ для характеристики тканей (например, воспаление и отёк) будет зависеть от принятия T1 и T2 картирования и подсчета доли внеклеточного объема (табл. 6). Диффузный антрациклиновый фиброз нельзя оценить обычными методами позднего контрастирования гадолинием [107].

Сердечные биомаркеры. Использование сердечных биомаркеров может рассматриваться в процессе кардиотоксической химиотерапии для выявления раннего поражения сердца (табл. 6). Однако в доступных публикациях не определены сроки лабораторного обследования после химиотерапии; верхняя граница нормы для конкретного теста; возможность использования различных лабораторных наборов, а также дальнейшая тактика при выявлении аномальных результатов [86, 110]. В настоящее время нет четких доказательств для продолжения или прекращения химиотерапии или таргетной терапии, ориентируясь на патологические значения сердечных биомаркеров, особенно при применении высокочувствительных наборов. Однако патологические значения биомаркеров указывают на повышенный риск кардиотоксичности.

Одноцентровые исследования у пациентов, получающих комбинированную химиотерапию в высоких дозах, показывают, что повышение уровня сердечного тропонина I может быть признаком развития сердечной дисфункции с неблагоприятным прогнозом, особенно при продолжающемся росте уровня тропонина, а также указывать на целесообразность лечения препаратами из группы иАПФ [111, 112, 112bis]. У пациентов, получающих трастузумаб, осо-

бенно если ему предшествовали антрациклины, повышение уровня тропонина I может указывать на развитие сердечной дисфункции и её необратимость, несмотря на лечение СН [88].

Новый подъём уровня сывороточного тропонина I, выявленный с помощью высокочувствительного набора тропонина I, у пациентов, получающих антрациклины и/или трастузумаб, является прогностическим признаком последующей дисфункции ЛЖ [89]. У больных раком молочной железы небольшое исследование продемонстрировало, что комбинация высокочувствительного тропонина I и GLS обладает наибольшей чувствительностью (93%) и прогностической ценностью отрицательного результата (91%), в плане прогноза развития кардиотоксичности в будущем [101].

Роль сердечных биомаркеров для определения кардиотоксичности, вызванной таргетной молекулярной терапией, включая трастузумаб, неясна. Вместе с тем возможности использования тропонина для прогнозирования развития дисфункции ЛЖ при применении другой иммунной и таргетной противоопухолевой терапии остаются ограниченными.

Использование НУП для выявления СН является общепризнанным, и даже низкие значения способны выявить пациентов из группы высокого риска и послужить основой для выбора лечения [113]. При проведении химиотерапии может быть полезна оценка НУП и NT-proBNP, но не установлена их роль в стандартном наблюдении для выявления пациентов группы высокого риска [114]. Необходимо дальнейшее изучение, чтобы определить оптимальные сроки измерения уровня биомаркеров для разных видов химиотерапии и определить верхние границы значений для каждого лабораторного набора, чтобы лучше ориентировать клиницистов.

Тактика наблюдения и лечения. Сроки наблюдения за развитием кардиотоксичности с помощью ЭхоКГ и биомаркеров должны быть персональными для каждого пациента в зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска и конкретной назначенной схемы лечения. Самый важный элемент — стратификация риска, чтобы определить частоту проведения анализов и быть уверенным, что не пропустили ранние признаки токсичности у пациентов группы высокого риска [115]. Это положение основано на мнении экспертов, т.к. пока недостаточно доказательств для выбора оптимальной тактики наблюдения для улучшения клинических исходов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальные сроки измерения уровня биомаркеров для разных методов лечения рака и подтвердить верхние границы значений для каждого анализа, чтобы лучше ориентировать клиницистов назначать кардиопротективную терапию для соответствующих онкобольных.

Пациентам, у которых развилась бессимптомная дисфункция ЛЖ или СН в ходе лечения рака, наиболее показано назначение иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) и бета-блокаторов (ББ), также, как в целом пациентам с СН [116]. Конкретнее, прогноз у пациентов с антрациклиновой кардиотоксичностью улучшается, если начинать терапию иАПФ и/или ББ вскоре после выявления дисфункции сердца, а комбинированная терапия может быть еще более эффективной по сравнению с одиночной [36, 38].

2.1.3. Ключевые моменты

- Онкологические больные, получающие потенциально кардиотоксичную терапию, находятся в группе высокого риска развития СН и должны в дальнейшем получать медицинскую помощь, нацеленную на строгий контроль сердечно-сосудистых факторов риска.

- ФВ ЛЖ определяется до начала и периодически — в ходе лечения, чтобы как можно раньше выявить дисфункцию сердца у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию. Следует использовать методы, дающие адекватное качество изображения, а повторные исследования желательно выполнять на одном и том же оборудовании.

- Для данной группы пациентов нижняя граница нормальных значений ФВ ЛЖ при выполнении ЭхоКГ принимается равной 50%, наряду с определением кардиотоксичности, часто используемым в регистрах и исследованиях у онкологических больных.

- Пациент со значительным снижением ФВ ЛЖ (например, снижение >10%), но не подпадающее под критерий нижней границы нормы, должен пройти повторную оценку ФВ ЛЖ вскоре после окончания и непосредственно в ходе лечения рака.

- Если ФВ ЛЖ снижается >10% до уровня ниже нижней границы нормальных значений (для ФВ ЛЖ считается <50%), рекомендован прием иАПФ (или БРА) в комбинации с ББ для предупреждения дальнейшего ухудшения функции ЛЖ или развития симптоматической СН, при отсутствии противопоказаний, поскольку такие пациенты имеют высокий риск развития СН.

- ИАПФ (или БРА) и ББ рекомендованы для пациентов с симптоматической СН или бессимптомной дисфункцией сердца, если нет противопоказаний.

2.2. Ишемическая болезнь сердца

2.2.1. Патофизиология и клинические проявления

Ишемия миокарда и, в меньшей степени, инфаркт и аритмии, индуцированные ишемией, являются побочными эффектами нескольких видов противоопухолевого лечения. Механизмы, с помощью которых данные препараты вызывают ишемию миокарда, различны и варьируются от прямого вазоспастического ответа на повреждение эндотелия, острого

Таблица 7

Патофизиологические механизмы ИБС при лечении рака [7, 60, 81, 99, 117-123]

Агент	Патофизиологические механизмы	Риск ИБС и острого коронарного синдрома
Фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин)	- Повреждение эндотелия - Вазоспазм	- До 18% манифестирует развитием ишемии миокарда - До 7-10% бессимптомная ишемия миокарда
Платиновые компоненты (цисплатин)	- Прокоагулянтный статус - Артериальный тромбоз	20-летний абсолютный риск до 8% после тестикулярного рака 2 риск артериального тромбоза
иVEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб)	- Прокоагулянтный статус - Артериальный тромбоз - Повреждение эндотелия	Риск артериального тромбоза: для бевацизумаба 3,8%, для сорафениба 1,7%, для сунитиниба 1,4%
Лучевая терапия	- Повреждение эндотелия - Разрыв бляшки - Тромбоз	- В 2-7 раз повышение относительного риска инфаркта миокарда - У перенесших лимфому Ходжкина суммарный 30-летний риск коронарных событий 10% - Риск пропорционален дозе облучения

Сокращения: 5-ФУ — 5-фторурацил, иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

артериального тромбоза до отдалённых изменений метаболизма жиров и последующего преждевременного развития атеросклероза (табл. 7). Предшествующая лучевая терапия средостения может способствовать раннему лекарственному поражению венечных артерий.

2.2.1.1. Фторпиримидины

Фторпиримидины, такие как 5-фторурацил (5-ФУ) и его пероральная форма капецитабин, используются для лечения больных с поражением желудочно-кишечного тракта и другими злокачественными новообразованиями. Частота развития ишемии миокарда у подобных пациентов различается значительно и может достигать 10%, в зависимости от дозы, схемы лечения и способа введения [117]. Механизмы 5-ФУ ишемии миокарда многофакторны и включают коронарный вазоспазм и повреждение эндотелия [115]. Боль в грудной клетке и ишемические изменения на ЭКГ обычно возникают в покое и реже — при физических нагрузках, в течение нескольких дней после назначения лекарственного препарата и порой сохраняется даже после отмены лечения. Однако проблема фторпиримидиновой ишемии миокарда может быть клинически недооцененной; в недавнем исследовании с помощью стресс-теста безболевого ишемия была выявлена у ~6-7% пациентов, получавших 5-ФУ [124]. 5-ФУ также может приводить к развитию острого инфаркта миокарда [118].

2.2.1.2. Цисплатин

Цисплатин может вызывать артериальный тромбоз с последующей миокардиальной и цереброваскулярной ишемией у ~2% пациентов [119]. Патофизиология этого процесса многофакторна, включает прокоагулянтный и прямые токсические эффекты на эндотелий. Пациенты, лечившиеся цисплатином по поводу рака яичка, имеют более высокий риск раз-

вития ИБС, с абсолютным риском, достигающим 8% в течение 20 лет [120, 121].

2.2.1.3. Иммунная и таргетная терапия

Среди средств иммунной и таргетной терапии препараты, ингибирующие VEGF сигнальные пути, повышают риск развития коронарного тромбоза. Сигнальная система VEGF важна для выживаемости эндотелиальных клеток, и её ингибирование может вызывать повреждение эндотелия. Частота развития артериальных тромбозов зависит исследуемых болезни и препарата; для моноклонального VEGF-антитела бевацизумаба она варьируется от <1% в условиях адъювантного рака молочной железы до 3,8% при метастатических заболеваниях [60, 122]. Недавний мета-анализ, изучавший риск артериального тромбоза, вызванного анти-VEG низкомолекулярными TKI, показал, что такой риск составляет 1,7% для сорафениба и 1,4% — для сунитиниба [123]. Сообщалось также, что сорафениб вызывает вазоспазм [125].

2.2.1.4. Лучевая терапия

Супрадиафрагмальная и, в определённых группах пациентов, даже инфрадиафрагмальная лучевая терапия может сопровождаться повышенным риском развития ИБС вследствие тяжелого атеросклеротического и неатеросклеротического поражения, осложнённого разрывом бляшки и тромбозом, а также возможным коронаростазом [126-131]. Поражение устья коронарных артерий — частое и потенциально фатальное осложнение. Наиболее подвержены развитию стенозов: при облучении левой молочной железы — левая передняя нисходящая артерия и ствол левой коронарной артерии, при лечении лимфомы Ходжкина — огибающая и правая коронарная артерии [132, 133]. Наиболее часто при выполнении стресс-теста встречались ишемические ответы у женщин, облучённых по поводу левостороннего рака

молочной железы, в сравнении с правосторонним [134]. Обострение может возникнуть внезапно, в виде острого коронарного синдрома или внезапной смерти в качестве первого проявления, но чаще всего ИБС длительное время остаётся бессимптомной [135, 136]. Заболевания сердца, связанные с проведением лучевой терапии, у больных лимфомой проявляются через 15-20 лет после начала лечения, и молодые более уязвимы по сравнению с пожилыми пациентами [137]. Перенесшие лимфому Ходжкина имеют риск развития ИБС в 4-7 раз выше, по сравнению с общей популяцией, а общий риск развития ССЗ до 50% в течение 40 лет после лечения [138]. Исходя из этих данных, через 10-15 лет после начала противоопухолевого лечения вполне уместно начинать регулярный скрининг больных, которые получали лучевую терапию, для выявления патологии сердца, и проводить его пожизненно. Риск развития ИБС или связанных с ней осложнений зависит от нескольких факторов, включая одновременную химиотерапию антрациклинами, молодой возраст, высокофракционные дозы, отсутствие грудного экранирования, сердечно-сосудистые факторы риска и доказанная ИБС [95]. Риск развития инфаркта миокарда у больных лимфомой Ходжкина в 2-7 раз выше по сравнению с общей популяцией, с суммарной заболеваемостью 10% за 30 лет [7, 81, 99].

2.2.2. Лечебно-диагностическая тактика

Выявление больных с уже имеющейся ИБС и другими ССЗ является делом первостепенной важности перед началом лечения рака. Существующие данные заставляют предполагать, что уже имеющаяся ИБС существенно повышает риск развития ИБС, спровоцированной лечением [95]. Помимо этого, пациенты с острым коронарным синдромом или симптоматической ИБС на фоне тромбоцитопении во время химиотерапии представляют собой особенно тяжелую задачу для лечения и нуждаются в междисциплинарном ведении каждого случая. Выбор лекарственной или интервенционной терапии ограничен, поскольку применение антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов зачастую невозможно или должно быть ограничено. В соответствии с самыми последними рекомендациями у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, у которых затем обнаружена злокачественная опухоль, рекомендуется минимально-разумная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии [139-141], чтобы ограничить риск кровотечений. Диагностические алгоритмы для выявления ИБС у больных раком подобны алгоритмам для неонкологических больных, частью обследования у таких пациентов должна стать ЭхоКГ.

Появление симптомов ИБС после проведения лучевой терапии зависит от дозы; исторически счи-

тается, что поражение сосудов при облучении грудной клетки вызывается дозами >30 Гр [98, 122, 142]. Однако новейшие данные показывают, что существенно меньшие дозы радиации повышают риск последующей ИБС, и традиционные факторы риска развития атеросклероза увеличивают риск даже еще больше, увеличивая число пациентов, имеющих подобный риск [143]. Обычно после лучевой терапии следует длительный период бессимптомного течения ИБС, а симптомы проявляются приблизительно через 10 лет после начала противоопухолевого лечения [143]. Проявляется ИБС чаще всего атипично, пациенты со скрытой ишемией преобладают на больными с обычными формами ИБС [144, 145], возможно из-за того, что одновременная нейротоксичность лучевой и химиотерапии влияет на восприятие стенокардии пациентом (болевой порог). Внезапная сердечная смерть у облученных больных связана с диффузной гиперплазией интимы всех коронарных артерий или значительным стенозом ствола [128, 130, 136]. Сложно предсказать в будущем заболеваемость ИБС, вызванную облучением, поскольку использование современных щадящих лучевых методов (снижение дозы, тангенциальные поля и экранирование сердечных структур) должно снизить подобный риск.

Отдаленные осложнения лечения рака яичек — это в том числе двукратно увеличенный риск развития ИБС примерно через 10 лет после начала лечения [120]. Эти пациенты, которые в возрасте 20-40 лет, когда заболели раком, проходили мультилекарственную химиотерапию на основе цисплатина с/без лучевой терапии. По прошествии почти 20 лет наблюдений, в сравнении с лечившимися только хирургическим путем, получавшие химиотерапию и/или субдиафрагмальное облучение имели больше сердечно-сосудистых факторов риска и 8%-ный абсолютный риск развития ишемических явлений [137].

2.2.3. Ключевые моменты

- Оценка ИБС должна основываться на анамнезе, возрасте и поле пациента, рассматривая применение химиотерапевтических средств в качестве фактора риска ИБС.
- Клиническая оценка и, если нужно, исследования для подтверждения ишемии миокарда крайне важны для выявления пациентов с уже имеющейся скрытой ИБС. Это может повлиять на выбор метода лечения рака.
- Пациенты, получавшие аналоги пиримидина, должны тщательно отслеживаться на предмет миокардиальной ишемии с помощью стандартной ЭКГ, и в случае возникновения ишемии химиотерапия должна быть прекращена.
- Возобновление назначенного лечения после коронарного спазма возможно только в ситуации, при которой другие альтернативы отсутствуют,

Таблица 8

**Противоопухолевые средства,
связанные с развитием нарушений ритма сердца**

Вид аритмии	Лекарственный фактор
Брадикардия	Триоксид мышьяка, бортезомиб, капецитабин, циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид.
Синусовая тахикардия	Антрациклины, кармустин.
Атриовентрикулярная блокада	Антрациклины, триоксид мышьяка, бортезомиб, циклофосфамид, 5-ФУ, митоксантрон, ритуксимаб, таксаны, талидомид.
Нарушения проведения	Антрациклины, циклофосфамид, 5-ФУ, иматиниб, таксаны.
Фибрилляция предсердий	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин), интерлейкин-2, интерфероны, ритуксимаб, ромидепсин, низкомолекулярные ТКИ (понатиниб, сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), ингибиторы топоизомеразы II (амсакрин, этопозид), таксаны, алкалоиды барвинка розового.
Наджелудочковые тахикардии	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), амсакрин, антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, метотрексат), бортезомиб, доксорубицин, интерлейкин-2, интерфероны, паклитаксел, понатиниб, ромидепсин.
Желудочковая тахикардия/фибрилляция	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), амсакрин, антиметаболиты (капецитабин, 5-ФУ, гемцитабин), триоксид мышьяка, доксорубицин, интерфероны, интерлейкин-2, метотрексат, паклитаксел, ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), ритуксимаб, ромидепсин.
Внезапная сердечная смерть	Антрациклины (очень редко), триоксид мышьяка (на фоне двунаправленной желудочковой тахикардии), 5-ФУ (возможно относится к ишемии или коронарному спазму), интерфероны, нилотиниб, ромидепсин.

Сокращения: 5-ФУ — 5-фторурацил, ТКИ — ингибиторы тирозинкиназы.

и только при возможности тщательного мониторинга пациента. В этом случае можно рассматривать предварительное лечение нитратами и/или блокаторами кальциевых каналов (БКК).

• Длительное клиническое наблюдение и, при необходимости, обследование на предмет ИБС могут быть полезны для выявления пациентов с болезнью сердца, у которых развились отдаленные осложнения лучевой и химиотерапии.

2.3. Патология клапанов

2.3.1. Патофизиология и клинические проявления

Химиотерапевтические средства не воздействуют на сердечные клапаны напрямую, но ПК можно наблюдать у онкологических больных по разным причинам, включая уже существовавшие исходно поражения клапанов, лучевую терапию, инфекционный эндокардит и вследствие дисфункции ЛЖ [85, 98, 128]. Лучевое ПК является наиболее частыми, поражая ~10% пациентов [99, 146], и включает фиброз и кальцификацию корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана, основания и средней части створок митрального клапана, без вовлечения кончиков створок митрального клапана и комиссур [98, 99], что позволяет дифференцировать его от ревматического поражения [85]. У больных лимфомой Ходжкина облучение сердечных клапанов способно повысить риск развития клинически значимого ПК в качестве первого проявления после лечения, особенно для доз свыше 30 Гр [147]. Однако для пациентов с поражением средостения и получающих сегодня лечение 20 или 30 Гр, 30-летний риск будет повышен всего лишь приблизительно на 1,4% [146].

2.3.2. Лечебно-диагностическая тактика

Диагностический метод выбора — ЭхоКГ, а 3D-ЭхоКГ может быть особенно полезна для изучения состояния комиссур митрального клапана. Первичная и повторные ЭхоКГ после лучевой терапии с вовлечением области сердца, рекомендуются у больных раком для выявления и наблюдения за ПК [80, 85, 95, 148].

МРТ и компьютерная томография (КТ) могут использоваться для оценки степени тяжести ПК, но КТ сердца главным образом используется для выявления обширных кальцификаций восходящей аорты, которые могут приводить к высокому оперативному риску, а порой и стать противопоказанием для проведения кардиохирургического вмешательства. Проведение кардиохирургического вмешательства часто является сложной задачей также из-за фиброза средостения, нарушения процесса заживления раны и сопутствующих поражений коронарных артерий, болезней миокарда и перикарда. Транскатетерная имплантация клапана

(например, транскатетерная имплантация аортального клапана) может быть в такой ситуации приемлемым выбором [149].

2.4. Нарушения ритма сердца

2.4.1. Патофизиология и клинические проявления

Больные раком могут страдать от широкого ряда аритмий сердца, включая синусовую тахикардию, брадиаритмии или тахикардии, нарушения проводимости, некоторые из которых могут вызывать тяжелые симптомы или становиться угрожающими жизни, внося изменения в схему лечения больного (табл. 8). Аритмии могут выявляться у 16-36% онкологических больных, получающих лечение [11, 150].

Таблица 9

**Противоопухолевые средства, увеличивающие длительность интервала QT
и риск развития двунаправленной желудочковой тахикардией [151, 153, 154]**

Противоопухолевые агенты	Средняя длительность интервала QT (мм)	Увеличение QTc >60 мс (%)	QTc >500 мс (%)	Двунаправленная желудочковая тахикардия (%)
Антрациклины				
Доксорубин	14	11-14	Нет данных	Нет данных
Ингибиторы гистондеацетилазы				
Депсипептид	14	20-23,8	Нет данных	Нет данных
Вориностат	<10	2,7-6	<1	Нет данных
TKI				
Акситиниб	<10	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Бозутиниб	Нет данных	0,34	0,2	Нет данных
Кабозантиниб	10-15	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Кризотиниб	9-13	3,5	1,3	Нет данных
Дазатиниб	3-13	0,6-3	<1,4	Нет данных
Лапатиниб	6-13	11	6,1	Нет данных
Нилотиниб	5-15	1,9-4,7	<1,2	Нет данных
Пазопаниб	Нет данных	Нет данных	2	<0,3
Понатиниб	<10	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сорафениб	8-13	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сунитиниб	9,6-15,4	1-4	0,5	<0,1
Вандетаниб	36	12-15	4,3-8	Описана, без %
Вемурафениб	13-15	1,6	1,6	Описана, без %
Другие				
Триоксид мышьяка	35,4	35	25-60	2,5

Сокращение: TKI — ингибиторы тирозинкиназы.

Таблица 10

**Факторы риска удлинения интервала QT
у онкологических пациентов**

Факторы риска удлинения интервала QT	
Курабельные	Некурабельные
Электролитный дисбаланс - Тошнота и рвота - Диарея - Лечение петлевыми диуретиками - Гипокалиемия ($\leq 3,5$ мэкв/л) - Гипомагниемия ($\leq 1,6$ мэкв/л) - Гипокалиемия ($\leq 8,5$ мэкв/л)	- Семейный анамнез внезапной смерти (скрытый врожденный синдром удлиненного интервала QT или генетические полиморфизмы) - Обмороки в анамнезе - Удлинение исходного интервала QTc - Женский пол - Преклонный возраст - Болезни сердца - Инфаркт миокарда - Нарушение функции почек - Нарушение метаболизма лекарственных веществ в печени
Гипотиреозидизм	
Одновременное использование средств, пролонгирующих интервал QT - Антиаритмические - Антиинфекционные - Антибиотики - Противогрибковые - Психотропные - Антидепрессанты - Антипсихотические - Противорвотные - Антигистаминные	

факторами и сопутствующими лекарственными препаратами (например, антибиотики, противорвотные, сердечные и психотропные средства) [11]. Удлинение интервала QT может сопровождаться развитием жизнеугрожающей аритмии — двунаправленной желудочковой тахикардии типа пируэт. Длительность интервала QT и факторы риска его удлинения должны контролироваться до начала лечения, в процессе и после него. Риск удлинения QT отличается у разных лекарственных препаратов, при этом наиболее грозным является триоксид мышьяка. Это лекарство, обычно применяющееся для лечения некоторых видов лейкемии и миеломы, удлиняет интервал QT у 26-93% пациентов и нередко — с развитием угрожающей жизни желудочковой тахикардии [151]. Удлинение интервала QTc наблюдалось через 1-5 недель после инфузии триоксида мышьяка и возвращалось к исходному только в конце 8-й недели, то есть перед вторым курсом химиотерапии [152]. Другие лекарственные препараты, часто вызывающие удлинение интервала QT, перечислены в таблице 9. Среди них препараты класса TKI и особенно вандетаниб — второй по частоте вызванных случаев удлинения QT.

2.4.1.1. Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT может вызываться противоопухолевой терапией (табл. 9), электролитным дисбалансом, различными предрасполагающими

2.4.1.2. Наджелудочковая аритмия

Любой тип наджелудочковой аритмии способен остро возникнуть в процессе или даже после лучевой

или химиотерапии, наиболее распространенная форма — фибрилляция предсердий. Аритмия может относиться как к сопутствующим заболеваниям, так и быть непосредственным проявлением влияния опухоли, дисфункции ЛЖ или токсическим эффектом противоопухолевого лечения. Самая распространенная форма — послеоперационная фибрилляция предсердий, особенно у больных, подвергшихся резекции легкого. Опубликован обзор патогенетических механизмов [151, 155].

2.4.1.3. Желудочковые аритмии

Желудочковые аритмии могут быть связаны с удлинением интервала QT, острым или хроническим воздействием лучевой или химиотерапии (в основном — дисфункция ЛЖ и ишемия) и предрасполагающими факторами (табл. 10).

2.4.1.4. Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости

Дисфункция синусового узла и нарушения проводимости могут возникнуть вследствие воздействия лучевой терапией и после этого часто становятся хроническими. Паклитаксел и талидомид могут привести к развитию дисфункции синусового узла, брадиаритмий и блокад сердца [151].

2.4.2. Лечебно-диагностическая тактика

Нарушения ритма у онкологических больных могут возникать до начала лечения, в ходе и вскоре после него. Ведение должно быть индивидуальным и решение по назначению антиаритмических средств или устройств (имплантируемых или внешних носимых кардиовертеров-дефибрилляторов) [156] должно приниматься с учетом ожидаемой продолжительности жизни по кардиологическим и онкологическим заболеваниям, качества жизни и рисков развития осложнений.

2.4.2.1. Интервал QT и сопутствующие факторы риска его удлинения

Длительность интервала QT и факторов риска его удлинения (табл. 10) должны оцениваться до начала и в ходе лечения. Интервалы QTc >450 мс у мужчин и >460 мс у женщин считаются в качестве верхней границы нормальных значений при исходном ЭКГ-исследовании [156, 157]. Удлинение QTc >500 мс и ΔQT (изменения от исходного) >60 мс являются особенно настораживающими, поскольку двунаправленная желудочковая тахикардия редко возникает при QT <500 мс [156]. ЭКГ и электролитный мониторинг должен выполняться до начала лечения, через 7-15 дней после начала лечения или смены дозировки, ежемесячно в первые 3 месяца, а затем — периодически в ходе лечения, в зависимости от химиотерапевтического препарата и состояния пациента. Пациенты, страдающие

от диареи, должны наблюдаться чаще, а получающие лечение триоксидом мышьяка должны еженедельно регистрировать ЭКГ.

Ведение в основном зависит от коррекции предрасполагающих факторов (например, сопутствующие электролитные отклонения, препараты, удлиняющие интервал QT). Полный список QT-удлиняющих средств и сопутствующих лекарств, которых следует по возможности избегать, можно найти на сайте <http://www.crediblemeds.org>. Согласно рекомендациям Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейского медицинского агентства, если в ходе лечения отмечается удлинение QTc >500 мс (или удлинение QTc >60 мс от исходного), лечение следует на время прервать, скорректировать электролитные отклонения и контролировать факторы риска удлинения интервала QT [151, 154, 156]. Лечение можно возобновить уменьшенными дозами после нормализации QTc. Поскольку злокачественное новообразование обычно связано с существенным риском смерти, преимущество таргетной терапии должно перевешивать риск развития двунаправленной желудочковой тахикардии [154, 155, 158]. Если нет альтернативных способов лечения, частоту ЭКГ наблюдений за длительностью интервала QT следует увеличить. Частота мониторинга должна быть индивидуальной в зависимости от показателей больного и принимаемого лекарственного препарата.

Развитие приступа двунаправленной желудочковой тахикардии в целом нетипично, но требует назначения сульфата магния внутривенно (10 мл) и, в некоторых острых случаях, учащающей трансвенозной кардиостимуляции или введения изопrenalина до достижения частоты сердечных сокращений >90 ударов в минуту, чтобы предотвратить новые пароксизмы. Если возникают устойчивые желудочковые аритмии и гемодинамическая нестабильность следует выполнить несинхронизированную дефибрилляцию.

2.4.3. Ключевые моменты

- 12-канальная ЭКГ должна быть зарегистрирована у всех пациентов в самом начале лечения с оценкой длительности скорректированного интервала QT (по формулам Базетта или Фридрика).
- Пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе, с недавно перенесенными болезнями сердца, получавшие QT-продолжающие средства, с брадикардией, с дисфункцией щитовидной железы или электролитными отклонениями следует регулярно регистрировать 12-канальную ЭКГ.
- Если выявляются удлинение интервала QTc >500 мс, удлинение QTc >60 мс от исходного или нарушения ритма, следует задуматься о прекращении лечения или использовании альтернативных схем лечения.

- Следует избегать ситуаций провоцирующих развитие тахикардии типа “пируэт”, особенно гипокалиемии и выраженной брадикардии, у пациентов с удлинением длительности QT-интервала на фоне приема лекарственных препаратов.

- Прием других QT-удлиняющих средств следует свести к минимуму у пациентов, получающих химиотерапевтические средства, потенциально удлиняющие интервал QT.

2.4.3.1. Мерцательная аритмия и трепетание предсердий

Базовый подход к ведению фибрилляции и трепетания предсердий — решение выбора стратегии контроля ритма/частоты, профилактики тромбоэмболии и эффективного предупреждения инсульта с помощью пероральных антикоагулянтов. Однако баланс тромбоэмболических рисков (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и риска развития кровотечений (по шкале HAS-BLED) при фибрилляции предсердий представляет собой сложную задачу у больных раком. Хотя рак может сопровождаться развитием протромботического состояния, он также способен предрасполагать к кровоизлияниям. С другой стороны, шкалы риска CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED не были проверены на онкологических больных. Вот почему решение о начале антитромботической терапии с целью предупреждения инсульта может быть весьма и весьма сложным и не должно основываться только на оценочной шкале рисков, применяемых в общей популяции.

Обычно у пациентов с показателем по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , антикоагулянтная терапия (антагонистом витамина К (АВК)) может рассматриваться при количестве тромбоцитов $>50000/\text{мм}^3$, с хорошим контролем свертывания (со временем в терапевтическом диапазоне $>70\%$). Рекомендуется тесное сотрудничество с гематологом/онкологом. Возникновение фибрилляции предсердий на любом этапе (например, во время химиотерапии, операции или лучевой терапии) заставляет предположить предрасположенность к аритмии. С точки зрения тромбопрофилактики, она снова зависит от наличия факторов риска развития инсульта, где при CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 рекомендуются антикоагулянты. Профилактика должна рассматриваться даже для больных с меньшим риском, учитывая риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у больных раком.

Рекомендовано полное обследование пациента, включая ЭхоКГ. Решение о назначении антикоагулянтной терапии должны учитывать другие сопутствующие заболевания, риски кровоизлияния, и пожелания пациента. Выбор антикоагулянтов включает низкомолекулярные гепарины (НМГ) (в качестве короткой/среднесрочной меры), АВК (например, варфарин), если МНО стабилен и эффективен, или пероральные антикоагулянты, не относя-

щиеся к АВК — новые пероральные антикоагулянты (НПОАК). Варфарин часто избегают назначать у больных раком с метастазами и высоким риском кровотечения, традиционно предпочитая НМГ, с учетом риска колебаний МНО. Роль и безопасность НПОАК у этой группы пациентов требует уточнения. Хотя в клинические исследования не включали пациентов с количеством тромбоцитов менее $100000/\text{мм}^3$ или с малой ожидаемой продолжительностью жизни, мета-анализ исследований указывает на безопасность НПОАК у больных раком [159].

В целом, необходим индивидуальный подход в лечении фибрилляции предсердий, а решения по контролю частоты или ритма должны быть ориентированы на пациента и симптомы. ББ или недигипиридиновые БКК могут помочь в контроле частоты при фибрилляции предсердий и для подавления суправентрикулярной тахикардии. Дигиталис может быть рассмотрен в качестве альтернативы у пациентов с непереносимостью к упомянутым выше препаратам, при наличии систолической дисфункции или СН.

2.4.3.2. Брадикардия или атриовентрикулярная блокада

Развитие брадикардии или атриовентрикулярной блокады требует индивидуального подхода к лечению, с коррекцией провоцирующих факторов по возможности, до окончательного решения о проведении лекарственной терапии и/или кардиостимуляции (временной или постоянной).

2.5. Артериальная гипертензия

2.5.1. Патофизиология и клинические проявления

АГ является частым сопутствующим заболеванием у больных раком. Она может быть также провоцирующим фактором, как при раке почек [160]. IVEGF имеют повышенный риск провоцирования новой АГ или дестабилизации ранее контролируемой АГ, включая развитие тяжелой АГ в 2-20% случаев [161, 162]. Заболеваемость и степень тяжести зависят от возраста пациента, анамнеза АГ, сердечно-сосудистого анамнеза, вида рака (т.е. почечноклеточный или не почечноклеточный), тип лекарственных средства и дозировка, схема лечения и сопутствующие виды противоопухолевой терапии. По данным мета-анализа клинических исследований заболеваемость АГ была повышена в 7,5, 6,1 и 3,9 раз на фоне приема бевацизумаба, сорафениба и сунитиниба, соответственно [163, 164].

Общую частоту регистрации АГ у больных раком, принимающих эти лекарства, можно найти в приложении в конце этого документа. Ингибирование путей оксида азота, rareфикация сосудов (т.е. уменьшение их количества), окислительный стресс и поражение клубочков, развивающееся в отсутствие действия VEGF, — вот лишь некоторые из основных

предложенных механизмов [162, 163]. Ингибирование VEGF также может стать причиной почечной тромботической микроангиопатии [164]. АГ, вызванная приемом лекарств, может развиваться как в самом начале лечения, так и на протяжении последующего года. В случае сунитиниба, противоопухолевая активность может коррелировать с возникновением и степенью АГ, но нет никаких доказательств, что гипотензивная терапия влияет на восприимчивость к противоопухолевому лечению [9].

2.5.2. Лечебно-диагностическая тактика

Ведение АГ преследует целью снижение краткосрочных рисков развития связанных с ней заболеваний при сохранении эффективной антиангиогенной терапии для оптимального лечения рака [165]. Цель — выявить АГ (>140/90 мм рт.ст.) и поддерживать давление крови (<140/мм рт.ст. или ниже — в случае выраженной протеинурии). Исходная оценка сердечно-сосудистых факторов риска (включая анамнез АГ и уровень АД в настоящее время) и коррекция АГ следует выполнить до начала лечения иVEGF. Для адекватной оценки уровня АД необходимо обеспечить адекватный контроль над болью и стрессом. У таких пациентов другие лекарственные средства (например, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин) могут также predispose или вызывать АГ. Когда подозревается “болезнь белого халата” следует рекомендовать тщательно контролировать АД амбулаторно, а также изменение образа жизни [166].

После начала лечения иVEGF необходимо раннее начало и чуткий контроль за АД во избежание серьезных осложнений, и рекомендуется агрессивное фармакологическое ведение [167-171]. В качестве терапии “первой линии” предпочтительны ИАПФ, БРА и недигидропиридиновые БКК (амлодипин, фелодипин) [172]. ИАПФ и ББ предпочтительны в качестве гипотензивных средств у пациентов с СН или с риском развития СН или дисфункции ЛЖ [173]. Поскольку в патогенезе играет важную роль уменьшение активности сигнальных путей оксида азота [169], для такой популяции ценными могут стать средства, повышающие сигнальность оксида азота, такие как ББ небиволол [116]. Следует рассматривать и другие ББ с сосудорасширяющим действием, такие как карведилол. Дилтиазем и верапамил ингибируют цитохром P450 3A4, и, поскольку иVEGF являются субстратом для этого изоэнзима, такая комбинация приводит к повышенной концентрации лекарства в плазме крови, из-за чего её следует избегать. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, такие как силденафил и тадалафил, также могут представлять собой гипотензивную терапию выбора, хотя количество исследований у пациентов с АГ ограничено [174, 175]. Диуретики повышают риск потери электролитов

и последующего удлинения интервала QT, они могут с осторожностью применяться, но не в качестве терапии “первой линии”, поскольку иVEGF способны вызывать тяжелую диарею и возможное обезвоживание [9, 172]. Однако не существует достаточного количества рандомизированных исследований, указывающих на превосходство какого-либо одного класса антигипертензивных препаратов у пациентов, получающих лечение иVEGF [175, 176].

Тщательный мониторинг и оценка соблюдения назначений необходимы, если у пациента имеется тяжелая АГ. Чтобы удостовериться в эффективности и переносимости гипотензивных средств, обязательно наблюдение. Пациенты с резистентной АГ должны консультироваться кардиоонкологом или специалистом по гипертонии, чтобы свести к минимуму возможность прерывания терапии иVEGF.

2.5.3. Ключевые моменты

- АГ следует лечить надлежащим образом в соответствии с современными действующими клиническими руководствами, а уровень АД следует контролировать до начала противоопухолевого лечения и периодически в ходе лечения, в зависимости от показателей пациента и полноценного контроля давления.
- АГ у больных раком управляема стандартной гипотензивной терапией, но, чтобы предупредить развитие ССО (например, СН), рекомендуется раннее и агрессивное лечение.
- ИАПФ или БРА, ББ и дигидропиридиновые БКК являются предпочтительными гипотензивными лекарственными средствами. Недигидропиридиновых БКК лучше избегать из-за возможности нежелательного лекарственного взаимодействия.
- Следует рассматривать снижение дозировки и усиление гипотензивной терапии или прекращение приема иVEGF, если АД не поддается адекватному контролю. Как только будет достигнут контроль АД, можно возобновить прием иVEGF для достижения максимальной эффективности лечения рака.

2.6. Тромбозмболическая болезнь

2.6.1. Патофизиология и клинические проявления

Опухолевые клетки влияют на систему гемостаза с помощью различных механизмов, включая прокоагулянтные, антифибринолитические и проагрегантные эффекты; выделение провоспалительных и проангиогенных цитокинов и взаимодействие с клетками сосудов и клетками крови через молекулы адгезии [177].

2.6.1.1. Артериальный тромбоз

Внутриартериальные тромбозы у больных раком редки и встречаются с частотой ~1%. Они возни-

Таблица 11

Клинические факторы, связанные с повышенным риском ВТЭ, обусловленным онкозаболеванием (модифицировано Khorana et al. [182])

Факторы, обусловленные онкозаболеванием

- Первичная локализация рака (в основном поджелудочная железа, головной мозг, желудок, почки, лёгкие, лимфома, миелома)
- Гистология (особенно аденокарцинома)
- Запущенная стадия (метастатическая)
- Начальный период после выявления рака

Факторы, связанные с пациентом

- Демографические: пожилой возраст, женский пол, африканское происхождение
- Сопутствующие заболевания (инфекция, хроническая почечная недостаточность, заболевание лёгких, атеротромботическое заболевание, ожирение)
- ВТЭ в анамнезе, врожденная тромбофилия
- Низкая повседневная активность

Факторы, обусловленные лечением

- Обширное хирургическое вмешательство
- Госпитализация
- Химиотерапия и антиангиогенные средства
- Гормональная терапия
- Трансфузии
- Центральные венозные катетеры

Сокращение: ВТЭ — венозная тромбоэмболия.

кают в основном при метастатическом раке поджелудочной железы, молочной железы, толстого кишечника и легких, на фоне химиотерапии антрациклинами, таксанами или платина-содержащими препаратами. Пациенты с такими явлениями имеют неблагоприятный прогноз [178]. Протромботический статус может способствовать эмболическим явлениям вследствие фибрилляции предсердий (Раздел 2.4.3.1). Некоторые виды противоопухолевой терапии, особенно *i*VEGF, могут благоприятствовать развитию тромбоэмболических осложнений [9] (Раздел 2.2). Наибольшая частота артериальных тромботических осложнений у больных раком молочной железы на фоне гормональной терапии описана для ингибиторов ароматазы, в сравнении с тамоксифеном, что отчасти объясняется благоприятным действием тамоксифена на липидный профиль [179].

2.6.1.2. Венозный тромбоз и ВТЭ

Венозный тромбоз и ВТЭ часто возникают у больных раком, достигая до 20% среди стационарных пациентов и часто не распознаются [180]. Они могут быть связаны с проведением химиотерапии, включая пути введения препаратов (применение постоянных венозных катетеров), а также непосредственно с онкологическим заболеванием и существующим факторам риска венозного тромбоза. ВТЭ — наиболее частая причина смерти после

оперативного лечения по поводу рака. Профилактика тромбоза должна проводиться минимум 4 недели после операции. ВТЭ широко распространены среди амбулаторных пациентов во время проведения противоопухолевой терапии (мочевого пузыря, ободочной кишки, яичников, легких, желудка и поджелудочной железы); однако роль профилактических мероприятий у таких пациентов не ясна. Требуется скрупулезный отбор пациентов и/или антитромботических средств [181]. Таблица 11 суммирует клинические факторы риска, связанные с ВТЭ [182]. Некоторые биологические факторы предрасполагают к развитию ВТЭ при раке (количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, *d*-димеры и другие). Комбинация химиотерапии и *i*VEGF повышает риск ВТЭ и рецидивной ВТЭ в 6 раз и в 2 раза, соответственно [183]. У больных раком молочной железы частота ВТЭ, как сообщалось, выше на фоне тамоксифена в сравнении с ингибиторами ароматазы [181].

2.6.2. Лечебно-диагностическая тактика

Выявление тромбоэмболических осложнений у пациентов, находящихся на химиотерапии, основано в основном на клинических симптомах. Системные скрининговые программы не приносят пользы. Легочные тромбоэмболии или венозный тромбоз могут случайно выявляться во время проведения визуализирующих исследований (например, позитрон-эмиссионная КТ грудной клетки). Порядок ведения этих тромботических осложнений остается не ясным. Поскольку риск симптоматического рецидива и смерти повышен, эти случаи обычно лечатся таким же образом, как и симптоматическая ВТЭ [184].

Решение назначить антикоагулянты для предупреждения ВТЭ у больных раком должно всегда приниматься с учетом риска кровотечения у больного и ожидаемой продолжительности жизни; с течением времени они могут измениться, что требует повторной оценки. Лечение подтвержденного эпизода острой ВТЭ у гемодинамически стабильных пациентов заключается в 3-6 месячных периодах терапии НМГ. Такая тактика для больных раком предпочтительней терапии АВК с учетом снижения эпизодов ВТЭ, при отсутствии различий в смертности и частоты кровотечений в клинических исследованиях [185]. У пациентов с раком риск кровотечений может быть в 6 раз выше на фоне антикоагулянтов, принимаемых по поводу тромбоза глубоких вен, чем у пациентов без него [186]. Рак является сильным фактором риска рецидива ВТЭ. Поэтому, следует рассмотреть продолжение приема антикоагулянтов после окончания острой фазы лечения, вплоть до момента, когда рак будет считаться излеченным. Решение об отмене антико-

агулянтов, продолжении приема НМГ или перехода на АВК следует обсуждать в индивидуальном порядке с учетом успеха противоопухолевой терапии, риска рецидива ВТЭ или кровотечения, а также предпочтений самого больного [187]. Имеющиеся данные по НПОАК ограничены анализом подгрупп больных раком в крупных исследованиях, сравнивавших эффективность НПОАК с АВК при ВТЭ [188, 189]. В целом, не было показано различий между НПОАК и АВК ни для рецидива венозной тромбоэмболии, ни для кровотечений. Результаты исследований, изучавших применение НПОАК у больных раком, только ожидаются. В настоящее время нет исследований, сравнивавших НПОАК и НМГ. Различные НПОАК могут отличаться по эффективности из-за возможного лекарственного взаимодействия и чувствительности к почечной или печеночной дисфункции [190].

Рецидив ВТЭ у онкологических пациентов может возникать несмотря на прием АВК или НМГ, при этом возможна смена терапии с АВК на НМГ или повышение дозировки НМГ [191]. Венозный кава-фильтр, постоянный или съемный, может быть имплантирован, если антикоагулянты противопоказаны или их назначение потерпело неудачу. Однако следует учитывать риск тромбоза фильтра и развития окклюзии, приводящей к дистальному распространению тромбоза с посттромботическим синдромом. Клинических преимуществ рутинной установки венозного кава-фильтра в дополнение к приему фондапаринукса у больных раком не было найдено [192].

Нет никаких убедительных доказательств преимущества тромболизиса в случае гемодинамически нестабильной легочной эмболии у больных раком. Ожидается повышение риска кровотечения, но из-за высокого риска летального исхода проведение тромболизиса возможно при индивидуальном подходе, принимая во внимание ожидаемую продолжительность жизни в зависимости от конкретной формы опухоли. Важно помнить о противопоказаниях к тромболитической терапии у больных с опухолями головного мозга или метастазами. Может рассматриваться хирургическая эмболектomia, но операция заметно увеличивает заболеваемость, а экстракорпоральное кровообращение требует агрессивной антикоагулянтной терапии [189].

Ведение эпизодов артериального тромбоза у больных раком слабо регулировано, и применение антитромботической терапии, тромболизиса и/или эндоваскулярного вмешательства следует обсуждать в каждом конкретном случае с мультидисциплинарной кардиоонкологической командой. В случае рецидива, предполагается контроль сердечно-сосудистых факторов риска и поиск антифосфолипидных анти-

2.7. Заболевания периферических сосудов и инсульт

2.7.1. Патофизиология и клинические проявления

2.7.1.1. Заболевания периферических артерий

Тяжелые атеросклеротические и неатеросклеротические поражения периферических артерий (ЗПА) нижних конечностей могут возникнуть (до 30%) у больных, получающих лечение нилотинибом, понатинибом или ТКІ кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-ABL), применяемыми при хронической миелоидной лейкемии, даже при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска, хотя последний препарат повышает риск развития ЗПА [74]. ЗПА способно возникнуть как в первые месяцы терапии, так и через несколько лет после лечения. Другое проявление токсичности для периферических артерий, связанная с лечением рака, — синдром Рейно и ишемический инсульт (на фоне приема L-аспаргиназы, цисплатина, метотрексата, 5-ФУ и паклитаксела) [194].

2.7.1.2. Инсульт

Риск развития инсульта повышается (почти удваивается) после медиастинальной, цервикальной или краниальной лучевой терапии [195]. Повреждение эндотелия и образование тромбов может возникнуть после облучения малых церебральных сосудов [196]. В средних или крупных сосудах описаны три вида механизмов: окклюзия *vasa vasorum* с медиальным некрозом и фиброзом; адвентициальный фиброз и ускоренный атеросклероз, ведущий к повышению жесткости сонных артерий, утолщению внутренней и средней оболочек и распространенному атеросклерозу (возникает более чем через 10 лет после лучевой терапии) [197, 198]. Подобные последствия описаны для аорты и других периферических артерий, включая подключичную и подвздошно-бедренную, с симптомами ишемии конечностей [199].

2.7.2. Лечебно-диагностическая тактика

Рекомендуется исходная оценка риска развития ЗПА (оценка факторов риска, клиническое обследование, определение лодыжечно-брахиального индекса). Пациенты с 1-2 стадией по Fontaine (бессимптомная или только с перемежающейся хромотой) требуют контроля факторов риска с периодическим клиническим, метаболическим и гемодинамическим наблюдением [200]. Антиагреганты следует рассматривать в основном при симптоматической ЗПА. В случае тяжелого исходного ЗПА или возникшего в процессе противоопухолевого лечения, проведение реваскуляризации должно обсуждаться в каждом конкретном случае на мультидисциплинарном консилиуме экспертов по гематологии, сосудистой хирургии и кардиоонкологии [201].

Таблица 12

**Тактика контроля и ведения пациентов
с лекарственно-индуцированной ЛГ**

Исходное обследование	- Учет факторов риска и состояний, обуславливающих ЛАГ^а - Оценить функциональный класс по NYHA/ВОЗ - Выполнить тест 6-минутной ходьбы - Анализ крови на NT-proBNP - Оценить ЭхоКГ уровень вероятности ЛГ
Тактика наблюдения	Бессимптомная - Оценивать функциональный класс по NYHA/ВОЗ каждые 3 месяца - Оценивать систолическое давление в легочной артерии с помощью ЭхоКГ каждые 3 месяца - Оценить наличие других показаний для катетеризации правых отделов сердца - Оценить необходимость последующих исследований при подозрении на ЛГ^а Симптоматическая - Оценить функциональный класс по NYHA/ВОЗ - Выполнить тест 6-минутной ходьбы - Анализ крови на NT-proBNP - Оценить ЭхоКГ уровень вероятности ЛГ - Оценить показания для катетеризации правых отделов сердца^а - Рассмотреть целесообразность прекращения противоопухолевой терапии^б

Примечание: ^а — см. диагностический алгоритм при подозрении на ЛГ в Руководстве по ЛГ (2015) [208] Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского респираторного общества (ERS), ^б — ЛГ, вызванная дазатинибом, обычно обратима при отмене терапии.

Сокращения: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа), NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Пациенты, облучавшиеся по поводу рака головы/шеи или лимфомы должны проходить цереброваскулярный ультразвуковой скрининг, особенно по прошествии 5 лет после облучения. Дуплексное сканирование следует проводить хотя бы каждые 5 лет или раньше и/или чаще, если в ходе первого обследования были обнаружены отклонения. Другие локализации лучевых поражений артерий обычно выясняются при клиническом обследовании или при наличии клинических проявлений. Чтобы остановить прогрессирование бляшки требуется строгое управление факторами риска. Может рассматриваться антиагрегантная терапия. Значительный стеноз (например, сонных артерий) может потребовать стентирования или оперативного вмешательства [201, 202].

2.8. Легочная гипертензия

2.8.1. Патофизиология и клинические проявления

ЛГ — редкое, но серьезное осложнение некоторых противоопухолевых средств и пересадки стволовых клеток костного мозга [203]. Препарат из группы ТКІ иматиниб улучшает гемодинамику у пациентов с раз-

вившейся артериальной ЛГ (ЛАГ) [204, 205]. Однако лекарственное средство той же группы ТКІ, дазатиниб, применяемый в качестве терапии “второй линии” при хроническом миелобластном лейкозе, способен вызывать тяжелую прекапиллярную ЛГ [206]. Она проявляется через 8–40 месяцев после начала приема дазатиниба, с клиническими и гемодинамическими проявлениями, наводящими на мысли о ЛАГ. В отличие от других форм ЛАГ, эта форма часто обратима после прекращения приема лекарства или его замены другим ТКІ, таким как нилотиниб. Не так давно предполагалось, что циклофосфамид и другие алкилирующие препараты способствуют развитию окклюзивного поражения легочных вен [207], затрагивающего преимущественно малые венулы и представляющего собой наиболее тяжелую форму ЛГ, не имеющую эффективного фармакологического лечения.

2.8.2. Лечебно-диагностическая тактика

Исходное ЭхоКГ исследование, включая поиск признаков перегрузки ПЖ, должно рассматриваться у пациентов, которым планируется лечение противоопухолевыми лекарственными средствами, способными вызывать ЛГ (например, дазатиниб) (табл. 12). Такой подход может помочь в интерпретации результатов последующих ЭхоКГ обследований у пациентов со снижением толерантности к физической нагрузке или появлением одышки, обусловленной физическими нагрузками, в результате проводимой терапии. Пациенты с ЭхоКГ признаками, указывающими на нарастание давления в легочных артериях, требуют осмотра кардиолога, чтобы определить ее этиологию, поскольку это может влиять на всю стратегию лечения рака, особенно из-за дисфункции ЛЖ или хронической тромбоэмболической ЛГ [208].

Неинвазивный контроль сердечно-сосудистой системы следует проводить у всех пациентов во время лечения противоопухолевыми средствами, известными своей способностью вызывать ЛАГ, особенно в случае возникновения одышки, обусловленной физическими нагрузками, слабости или стенокардии (табл. 12). Следует рассматривать проведение ЭхоКГ каждые 3–6 месяцев у бессимптомных пациентов. Пока непонятно, действительно ли пациенты с исходными признаками перегрузки ПЖ вследствие сопутствующих заболеваний, часто связанных с повышенным давлением в легочных артериях (например, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция левых отделов сердца), подвержены более высокому риску развития ЛАГ, обусловленной химиотерапией, и требуют более частого ЭхоКГ-контроля.

Если подозревается лекарственно-обусловленная ЛАГ, рекомендуется консультация группы специалистов по ЛГ, чтобы оценить показания к кате-

теризации правых отделов сердца [208]. Следует провести мультидисциплинарный консилиум онкологов и гематологов, чтобы взвесить аргументы “за” и “против” — продолжать противоопухолевую терапию вместе с лечением ЛАГ, остановить лечение или заменить лекарство, “виновное” в развитии осложнения [208]. ЛГ, вызванная дазатинибом, часто обратима после его отмены, хотя обычно без полного восстановления нормальной гемодинамики правых отделов сердца [206]. Таргетная терапия ЛАГ может применяться временно или на постоянной основе.

2.9. Другие сердечно-сосудистые осложнения

2.9.1. Болезни перикарда

Острый перикардит может возникать при использовании нескольких химиотерапевтических препаратов (преимущественно антрациклинов, но также циклофосфида, цитарабина и блеомицина), в то же время во время лучевой терапии он развивается нечасто и обычно связан с перикардальными медиастинальными опухолями. Острый перикардит с типичной болью в грудной клетке, лихорадкой, изменениями сегмента ST-T и большим выпотом, приводящим даже к тампонаде сердца, может возникнуть через 2-145 месяцев после проведения лучевой терапии грудной клетки, абсолютная суммарная заболеваемость составляет 2-5%. Трансторакальная ЭхоКГ — методика выбора для обследования пациентов с подозрением на поражение перикарда, вызванное химиотерапией, но может быть полезна и КТ, особенно для выявления кальцификации. Лечение перикардального выпота включает в первую очередь нестероидные противовоспалительные средства и колхицин. Перикардиоцентез может потребоваться при больших экссудатах и выпотах, вызывающих гемодинамические нарушения, обычно с последующим хирургическим дренированием.

Запоздалое поражение перикарда может развиваться спустя 6 месяцев — 15 лет после лучевой терапии [95, 209, 210] и включает перикардит и хронический перикардальный выпот (обычно бессимптомный). Хотя в большинстве случаев он разрешается спонтанно, есть сообщения о возникновении хронического и/или констриктивного перикардита после высокоинтенсивной лучевой терапии у ~ 20% пациентов [211, 212].

2.9.2. Плевральный выпот

Плевральный выпот, обусловленный собственно злокачественным заболеванием, СН, инфекциями или другими причинами, часто встречается у больных раком. Некоторые лекарственные средства (например, дазатиниб и иматиниб) могут вызывать задержку жидкости или обратимый плевральный выпот посредством дополнительных неизвестных механизмов [213].

2.9.3. Автономная дисфункция

Лучевое повреждение нервной системы сердца может приводить к симпато-вагальному дисбалансу, характеризующемуся неадекватной синусовой тахикардией, нарушением variability сердечного ритма и пониженной чувствительностью. Это может приводить к развитию более высокого болевого порога или скрытой ишемии у онкологических пациентов с проявлениями ИБС [214]. Её ведение не отличается от аналогичного у неонкологических больных.

2.10. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения в особых популяциях

Кардиотоксичность лечения рака имеет особые характеристики в некоторых клинических подгруппах.

2.10.1. Детская онкологическая группа

Постоянно растущее количество детей, перенесших рак, вынуждено сталкиваться на протяжении всей жизни с побочными явлениями противоопухолевой терапии, некоторые из которых влияют на сердечно-сосудистую систему [91-93]. Действительно, риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений повышен в 8 раз, ставя болезни сердца в один ряд с ведущими причинами отдаленной смерти у переживших рак в детском возрасте [215]. Антрациклины и лучевая терапия — наиболее часто применяемые при детском раке кардиотоксичные агенты [216]. Недавнее крупное исследование обнаружило ССО у 8,1% среди более чем 32 000 пациентов, переживших рак в детском возрасте. Лечение рака печени, лимфомы Ходжкина и лейкомии связано с наибольшим общим риском ССЗ, чаще всего с СН (ОР 5,2 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,5-5,9)), с последующей клапанной дисфункцией (ОР 4,6 (95% ДИ 3,8-5,5)) и цереброваскулярными заболеваниями (ОР 3,7 (95% ДИ 3,4-4,1)). В сравнении с контрольной группой, риск развития любого ССЗ значительно варьирует: от 20 раз у юных пациентов, до всего лишь 1,3 раза у пожилых (старше 60 лет) переживших рак, из-за резкого повышения заболеваемости распространенными ССЗ [217]. Недавно опубликованное согласование международных руководств рекомендует пожизненное наблюдение переживших рак в детском возрасте и лечившихся высокими дозами антрациклинов или высокоинтенсивной лучевой терапией грудной клетки или сразу двумя методами [91, 92].

2.10.2. Пожилые пациенты

Пожилые пациенты, получавшие противоопухолевую терапию, являются второй подгруппой, наиболее часто поражаемой кардиотоксичностью из-за большого распространения классических сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболе-

Таблица 13

Стратегии снижения кардиотоксичности, вызванной химиотерапией [226-228, 245-248]

Химиотерапевтическое средство	Возможные кардиопротективные меры
Все средства химиотерапии	Выявление и устранение сердечно-сосудистых факторов риска Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, СН, ЗПА, АГ) Удлинение интервала QT и тахикардия типа "пируэт": — Избегать лекарств, пролонгирующих QT — Корректировать электролитные нарушения Свести к минимуму облучение сердца
Антрациклины и их аналоги	Ограничивать кумулятивные дозы (мг/м ²): — Даунорубин <800 — Доксорубин <360 — Эпирубин <720 — Митоксантрон <160 — Идарубин <150 Изменение системы доставки (липосомальный доксорубин) или непрерывные инфузии Дексразоксан в качестве альтернативы иАПФ или БРА ББ Статины Аэробные физические упражнения
Трастузумаб	иАПФ ББ

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-блокатор, БРА — блокатор ангиотензиновых рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗПА — заболевание периферических артерий, СН — сердечная недостаточность.

ваний. СН, сердечная дисфункция, АГ, диабет или ИБС в анамнезе — все они делают сердечно-сосудистую систему более восприимчивой к дополнительному бремени лучевой или химиотерапии [218-220].

2.10.3. Беременные

Существует весьма скудное количество доказательств в пользу материнского риска кардиотоксичности. Ожидается, что на кардиотоксичность могут оказывать влияние фармакокинетические и фармакодинамические изменения, возникающие в период беременности. В недавнем обзоре авторы упоминали пониженные уровни антрациклинов в плазме беременных в сравнении с небеременными [221]. С другой стороны, сердечно-сосудистая нагрузка вследствие повышенного сердечного выброса во время беременности может уравновешивать ограничивающий токсичность эффект, и конечный результат предсказать сложно. Данные небольшого реестра и исследования типа "случай-контроль", включавшего 10 беременных женщин, заставляют предположить, что кардиотоксический риск во время беременности подобен риску

в соответствующей возрастной женской группе [222, 223]. Однако с учетом неопределенностей и ограниченного количества беременных женщин, которым требуется химиотерапия, следует рассматривать схему мониторинга, включающего клиническое обследование сердца и функциональное ЭхоКГ-исследование до начала химиотерапии, а также повторные исследования перед каждой дозой.

Скудные имеющиеся данные, которые в основном получены *in vitro* и в лабораторных условиях, заставляют предположить низкий плацентарный перенос противоопухолевых лекарственных средств, включая антрациклины, с ограниченным воздействием на плод [224]. Однако непонятно — влияют ли на нормальное развитие кардиомиоцитов даже малые концентрации антрациклинов. Длительное наблюдение не показывает значительных отдаленных кардиотоксических эффектов у детей, рожденных женщинами, получавшими во время беременности противоопухолевые средства [225].

3. Стратегии предупреждения и уменьшения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии

3.1. Методы предупреждения или восстановления дисфункции миокарда, вызванной кардиотоксической терапией.

3.1.1. Перед назначением кардиотоксического противоопухолевого лечения

Сроки и выбор кардиопротективных средств зависят от самых различных клинических параметров. Если исходный кардиотоксический риск высок вследствие имеющихся ССЗ, предшествующей антрациклиновой химиотерапии или слабо контролируемых сердечно-сосудистых факторов риска, то следует добиться строгого контроля факторов риска и рассмотреть назначение профилактических кардиопротективных средств (табл. 13). Профилактическая кардиопротективная терапия может также рассматриваться для онкологических пациентов с низким исходным риском, для которых планируются высокие суммарные накопленные дозы антрациклинов (>250-300 мг/м² доксорубина или эквивалента). В одном небольшом исследовании взрослые гематологические больные, получающие высокие дозы антрациклиновой химиотерапии были рандомизированы на две группы: в первой группе получали лечение эналаприлом и карведилолом в дозировках для лечения СН; во второй группе обеспечивался нормальный уход, а сердечные лекарственные средства начинали принимать незадолго до первого цикла химиотерапии. Снижение ФВ ЛЖ, наблюдаемое в контрольной группе при 6 месячном последующем наблюдении, не было отмечено у пациентов, получающих одновременно оба кардиопротективных препарата [226]. Остается недоказанной целесообразность

назначения иАПФ, БРА или ББ у пациентов с исходным низким риском получающие терапию антрациклинами. В настоящее время в этом отношении никаких рекомендаций дать невозможно. В недавнем проспективном, плацебо-контролируемом исследовании у больных раком молочной железы на ранней стадии, лечившихся антрациклинами и БРА кандесартаном, по сравнению с плацебо или терапией ББ, удалось добиться меньшего снижения ФВ, при отсутствии эффекта на показатели GLS или сердечных биомаркеров [227]. В этом исследовании метопролол не предупреждал обусловленное химиотерапией снижение ФВ. Таким же образом, ни иАПФ периндоприл, ни ББ бисопролол не влияли на ремоделирование сердца у больных ранними стадиями рака молочной железы, получавшими трастузумаб, хотя большинство этих пациентов раньше не лечились антрациклинами, и поэтому имели низкий риск развития побочных кардиальных эффектов, обусловленных лечением рака [228].

Онкологические больные с ранее имевшейся клинической СН или значительной дисфункцией ЛЖ изначально требуют осмотра кардиологом, предпочтительно — специалистом кардиоонкологической клиники (если, конечно, возможно), а выбор химиотерапии, должна определять команда онкологов взвешивая пользу и риск [229–232]. Возможен выбор альтернативной некардиотоксичной химиотерапии, антрациклиновые препараты с низкой кардиотоксичностью (например, липосомальный доксорубин), схемы лечения сниженными дозами и/или дополнительные кардиопротективные лекарственные средства (например, иАПФ, ББ, антагонисты альдостерона или дексразоксан) (табл. 13).

Дексразоксан, препарат образующий внутриклеточные комплексы с железом, предупреждает снижение сократительной функции ЛЖ, вызываемое доксорубином, и поэтому может рассматриваться в качестве альтернативы доксорубину в отдельных случаях [233–239]. В Кокрановском мета-анализе у взрослых больных раком, получавших антрациклины, дексразоксан значительно снижал риск развития СН без существенных отличий между группой дексразоксана и контрольной группой по показателям эффективности, выживаемости или возникновении вторичных злокачественных новообразований [240]. Другой мета-анализ не показал разницы в частоте развития вторичных злокачественных опухолей у детей, лечившихся дексразоксаном [241, 242]. В настоящее время в Европе дексразоксан зарегистрирован для применения у взрослых больных с запущенным или метастатическим раком молочной железы, которые получили накопленную дозу $>300 \text{ мг/м}^2$ доксорубина или $>540 \text{ мг/м}^2$ эпирубина и могли бы получить пользу от продолжения терапии антрациклинами [243, 244].

3.1.2. Пациенты с повышением уровня тропонина

Присоединение кардиоспецифической терапии может рассматриваться у онкологических больных с повышением уровня тропонина во время лечения высокими дозами антрациклинов. В клиническом исследовании рандомизировали на две группы 114 пациентов, получавших высокодозную химиотерапию с ранним (в течение 72 часов после каждого цикла) повышением уровня тропонина. Пациенты первой группы получали эналаприл, второй — плацебо. Показано значительное снижение частоты сердечных осложнений, включая развитие СН и бессимптомной дисфункции ЛЖ, после 12-месячного наблюдения в группе получавших эналаприл [112bis].

3.1.3. Пациенты с бессимптомным снижением ФВ в ходе лечения рака или после него

Снижение ФВ, попадающее под определение кардиотоксичности, может рассматриваться как стадия В СН (т.е. пациенты со структурным поражением сердца, но без симптомов СН в настоящее время и раньше), особенно если имеется сопутствующее повышение уровня НУП. В зависимости от величины снижения ФВ и ее значения, должно рассматриваться назначение одного или более методов лечения СН, согласно клиническим рекомендациям [176, 249].

В одном обсервационном исследовании изучали эффективность эналаприла у пациентов с ФВ $\leq 45\%$, выявленной после проведения антрациклиновой химиотерапии высокими дозами. Хотя контрольной группы не было, полное восстановление ФВ наступило у 42% пациентов, получавших эналаприл и карведилол. Немаловажно, что кардиоспецифическая терапия в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии повышало вероятность восстановления функции ЛЖ [38]. В долгосрочном исследовании оптимальная терапия СН приводило к улучшению дисфункции ЛЖ, выявленной после проведения химиотерапии [36].

3.1.4. Пациенты с бессимптомным снижением GLS в ходе химиотерапии

В настоящее время нет никаких доказательств в пользу начала кардиоспецифической терапии, если в ходе ЭхоКГ-исследования были выявлены ранние признаки субклинической миокардиальной дисфункции на основании оценки GLS [85, 90, 250]. GLS возможно более чувствительный инструмент выявления ранней кардиотоксичности, но, основываясь на современных доступных данных, лечение рака не должно останавливаться, прерываться или корректироваться в пользу уменьшения дозы назначаемой химиотерапии только лишь из-за обнаружения первые сниженной GLS.

Таблица 14

Возможные преимущества физических упражнений во время и/или после лечения рака**Улучшается:**

- Кардиореспираторная и кардиоваскулярная функция
- Телосложение (сохранение или повышение мышечной массы, потеря жировой массы)
- Иммунная функция
- Процент завершённых химиотерапий
- Мышечная сила и гибкость
- Внешний вид тела, самочувствия и настроение

Сокращается:

- Количество и степень тяжести побочных эффектов, включая тошноту, слабость и боль
- Длительность госпитализации
- Стресс, депрессия и тревожность

3.1.5. Пациенты с СН в процессе противоопухолевого лечения и после него

Онкологические пациенты с СН, обнаруженной в процессе противоопухолевого лечения или после него, должны лечиться в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению СН [176, 251]. Если СН появляется в ходе химиотерапии, предпочтительна консультация с кардиоонкологом, и требуется тесное сотрудничество с онкологами, чтобы определить необходимость и длительность прерывания противоопухолевого лечения, причем перерыв в лечении рака рекомендуется до тех пор, пока пациенты не стабилизируются клинически. Плюсы и минусы дальнейшего лечения по прежней схеме будут зависеть от учета множества клинических факторов, включая степень тяжести дисфункции ЛЖ, клинический статус СН, онкопрогноз и эффективность противоопухолевого лечения.

Если планируется повторное назначение препарата, ранее уже вызывавшего кардиотоксичность, возобновление терапии строго рекомендовано параллельно с назначением кардиоспецифической терапии (иАПФ и ББ) [36, 230]. Другие возможные варианты включают переход на препараты с потенциально малотоксичными для сердца модификациями (например, липосомальный доксорубин [251-253]) или возможно другие менее кардиотоксичные препараты (например, дексразоксан), если имеются показания (Раздел 3.1.1) [240, 254].

3.1.6. Нелекарственные вмешательства с кардиопротективным действием для больных раком

Настоятельно рекомендуется здоровый образ жизни, включая факторы образа жизни (здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические упражнения, контроль за массой тела). В частности, аэробные физические упражнения считаются пер-

спективной нелекарственной стратегией профилактики и/или лечения кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией. Изучались пешие и велосипедные прогулки вплоть до значительного уровня интенсивности, и положительное влияние оказалось больше при большей интенсивности нагрузки, но не до степени изнеможения, которое совершенно недопустимо [255, 256].

Пациенты, получающие лекарственную терапию, направленную на лечение рака, часто сталкиваются с множественными физическими и психологическими нежелательными явлениями. Мультидисциплинарный подход важен для долговременного ведения онкобольных [257]. Обзор 56 исследований, включавших 4826 участников, показал улучшение качества жизни и физических возможностей пациентов в ходе программы физических тренировок и после них (табл. 14) [258].

3.2. Предупреждение тромбозмболических осложнений

Химиотерапия повышает риск развития ВТЭ, распространённой причины смерти амбулаторных онкопациентов. В настоящее время, для амбулаторных пациентов (больных множественной миеломой, получающих антиангиогенные средства или больных с раком поджелудочной железы и легких, в т.ч. метастатическим), получающих химиотерапию и не имеющих повышенного риска кровотечений, должна быть предложена первичная профилактика, с помощью НМГ [259-261].

Для больных, госпитализированных по поводу рака, несколько руководств выступают за проведение профилактики тромбозов, хотя недавний метаанализ подгрупп исследований, включавший больных раком, госпитализированных по медицинским показаниям, так и не смог доказать какие-нибудь глобальные преимущества или риски первичной профилактики тромбоза [262]. В настоящее время ведутся исследования по обоснованию профилактики тромбоза на основе оценки факторов риска и биомаркеров. Между тем, целесообразно рассматривать профилактику тромбозов с помощью НМГ, основываясь на индивидуальной оценке риска/пользы.

Для пациентов с центральными венозными катетерами показано уменьшение симптомов тромбоза глубоких вен при использовании гепарина, а также развития бессимптомного тромбоза глубоких вен при использовании АВК, в сравнении не назначением антикоагулянтов. Однако терапия гепарином ассоциируется с повышенным риском тромбоцитопении и развитием бессимптомного тромбоза глубоких вен, в сравнении с АВК, и поэтому решение по его назначению должно приниматься в индивидуальном порядке [263].

3.3. Стратегии уменьшения осложнений, обусловленных применением конкретных препаратов

3.3.1. Антрациклины

Существует несколько практических стратегий предупреждения развития дисфункции ЛЖ и СН, вызванной антрациклинами, и одновременно сохранения антинеопластической эффективности. Они включают снижение накопленной (кумулятивной) дозы; использование длительных инфузий (до 48-96 часов) чтобы снизить пиковый уровень в плазме у взрослых пациентов [264-266]; использование аналогов (эпирубицин, пиксантрон) [267] или липосомальных форм, которые, как считается, обладают меньшим риском кардиотоксичности и сравнимой противоопухолевой эффективностью; применение дексразоксана в качестве кардиопротектора [255, 268-272]. При наличии подтвержденной равной эффективности неантрациклиновых схем лечения, следует рассматривать именно их, особенно для пациентов с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска или предшествующим негативным воздействием антрациклинов [87, 273].

Таксаны уменьшают выведение доксорубина, что приводит к повышению концентрации в плазме [274], и способствует его распаду в миокарде на более токсичные метаболиты [275]. Паклитаксел в комбинации с антрациклинами повышает их кардиотоксичность [276]. В таких условиях, паклитаксел более кардиотоксичен, чем доцетаксел. Вот почему рекомендуется назначать антрациклины до паклитаксела, разделить инфузии и/или снизить кумулятивную дозу доксорубина до 360 мг/м² [277]. Как указано выше, роль сердечных лекарственных средств (иАПФ, БРА и ББ) для предупреждения антрациклиновых побочных явлений у пациентов с нормальной функцией сердца и низким риском до начала противоопухолевого лечения остаётся противоречивой, и требуются результаты новых исследований.

3.3.2. HER2 таргетная терапия

Совместное назначение антрациклинов и трастузумаба заметно повышает частоту развития СН, но кардиотоксичность может быть значительно уменьшена за счет безлекарственного интервала между введением двух препаратов [277-281]. У больных с метастатическими поражениями, у которых развилась СН, восстановление ФВ в течение 12 месяцев отмечалась у пациентов, получавших иАПФ и ББ, а дальнейший переход на трастузумаб не обязательно приводил к повторному развитию СН [282]. Также, у больных раком молочной железы и нормальным значением ФВ до начала лечения трастузумабом с антрациклинами одновременное применение ББ уменьшало частоту развития СН [37, 38]. Верно ли это в отношении пациентов, лечившихся преимуще-

ственно препаратами неантрациклинового ряда до трастузумаба, остается спорным, и никаких рекомендаций дать нельзя [228]. Национальный онкологический институт [283] рекомендует следующее: если ФВ снижается <45% или на > 10% от исходного до 45-49%, лечение трастузумабом следует прервать и начать прием иАПФ; лечение трастузумабом может быть возобновлено, если ФВ восстанавливается до значений >49%. Если ФВ снижается ниже 50%, но остается > 44%, прием трастузумаба можно продолжить, но следует начать прием иАПФ. Если снижение происходит вопреки лечению иАПФ, пациент должен быть осмотрен кардиологом, желательно кардиоонкологом, если есть такая возможность. В отдельных случаях, предпочтительнее выбрать ББ, нежели иАПФ, в зависимости от сопутствующих заболеваний. Следует в кратчайшие сроки определиться с обратимостью дисфункции ЛЖ и возможностью повторного назначения трастузумаба после улучшения проявлений СН, а ведение пациента должно быть персонализировано с учетом индивидуальных показателей [37, 85]. Продолжающиеся исследования изучают профилактическую роль кандесартана (NCT00459771), комбинаций лизиноприл-карведилол (NCT01009918) и периндоприл-бисопролол (NCT01016886) в уменьшении кардиотоксичности, обусловленной трастузумабом.

Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии [87] по предупреждению трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности рекомендуют: задержку между окончанием антрациклиновой схемы лечения и началом терапии трастузумабом; внимательное исследование функции сердца до начала терапии и в ходе последующего наблюдения; профилактику иАПФ с целью контроля над АД или впервые выявленной дисфункцией ЛЖ.

Регулярные аэробные физические упражнения выглядят перспективной стратегией уменьшения доксорубиновой дисфункции ЛЖ [284], но не трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности [285].

3.3.3. Аналоги пиримидина

У больных с онкологическими заболеваниями и сопутствующей ИБС, получающих лекарства, способные провоцировать ишемию миокарда, назначению таких лекарств должны предшествовать агрессивный контроль факторов риска (курение, АД, диабет, гиперлипидемия) с последующей лекарственной терапией в соответствии с руководствами ЕОК [286]. У пациентов, получающих пиримидиновые аналоги, часто возникает стенокардия, ишемические изменения на ЭКГ, аритмии и инфаркты миокарда, даже при наличии неизмененных коронарных артерий [120, 287]. Риск заметно возрастает у пациентов с ИБС в анамнезе, и, поскольку профилактическое назначение нитратов и/или БКК может оказаться неэффек-

тивными, использование аналогов пиримидина у таких пациентов не одобряется [288–290]. Однако, если у пациента нет альтернативного лечения, рекомендуется тщательное наблюдение [289].

3.3.4. Ингибиторы сигнальных путей VEGF

Тщательная исходная оценка сердечно-сосудистых факторов риска, тщательный мониторинг давления крови и прекращение лечения препаратами, способными повышать АД — всё это жизненно важно для обеспечения незамедлительного и агрессивного управления АД у пациентов, получающих и VEGF. Лекарственная стратегия уже была рассмотрена ранее (Раздел 2.5).

3.3.5. Лучевая терапия

Методики лучевой терапии, щадящие сердце, должны быть ориентированы в сторону снижения дозы облучения и экспонированного объема сердца [от региональной лучевой терапии к лучевой терапии вовлеченных полей и вовлеченных узлов (например, при лимфоме Ходжкина)] [291]. Таких результатов можно достичь с помощью современных методов на основе трехмерного планирования лечения с гистограммой доза/объем и программ виртуальной симуляции [292, 293]. С помощью КТ или МРТ мощные программные комплексы способны точно очертить контуры опухоли и сконцентрировать излучение. Чтобы уменьшить дозу облучения сердца во время лучевой терапии, предложены следующие методики и стратегии:

- Методика задержки дыхания после глубокого вдоха или синхронизация с дыханием, которая позволяет экранировать сердце от тангенциальных полей и уменьшить облучение органов без ущерба для клинического целевого объема [294].
- Множественные или вращающиеся источники излучения (фотонов/электронов).
- Линейный ускоритель протонов позволяет лечить пациентов с одинаковой нагрузкой переднего и заднего порталов, с субкраниальным (трахеобронхиальным) блоком и методом сокращающихся полей.
- Модуляция интенсивности излучения с использованием многолепестковых коллиматоров превосходит частичное экранирование.
- Информирование о дозах и минимизация доз радиации, полученных нормальными тканями [295].
- Системы слежения, состоящие из небольшого линейного ускорителя частиц, установленного на промышленного робота общего назначения с механической рукой-манипулятором, позволяющей доставлять энергию из любого места напрямую в любую часть тела. Роботизированная сборка с использованием комплекса системы визуализации и программного обеспечения позволяет осуществлять очень быструю перестановку источника и адаптацию

подачи излучения, в соответствии с движениями пациента и изменениями опухоли, с точностью до 0,5 мм. Такой метод лучевой терапии напоминает хирургическое лечение и поэтому называется “радиохирургия” [295].

- Планирование лучевой терапии с минимизацией максимальной дистанции между передним сердечным контуром и краями заднего тангенциального поля.
- Метод задержки дыхания после произвольного глубокого вдоха в положении на спине — уменьшает дозы облучения сердца целиком и левой передней нисходящей коронарной артерии для некоторых пациентов с левосторонним раком молочной железы [296].

Несмотря на принятие этих мер, облучение сердца неизбежно, если облучаемая опухоль расположена близко, например, при левостороннем раке молочной железы и в некоторых случаях лимфомы Ходжкина.

4. Программы длительного наблюдения за пациентами, перенесшими онкологическое заболевание

В последнее десятилетие существенно выросла популяция пациентов, проживших длительный период после диагностирования и лечения рака [297, 298]. Необходимо повышать осведомленность о возможных болезнях сердца среди переживших рак, а также обеспечить соответствующее наблюдение таких пациентов в клинической практике. Пациенты должны быть проинформированы о своём повышенном риске развития ССЗ в самом начале химиотерапии и должны получить советы и поддержку по надлежащим изменениям образа жизни. Они должны быть проинструктированы и незамедлительно сообщать лечащему врачу о малейших ранних признаках и симптомах ССЗ.

В зависимости от типа рака и вида лечения, может возникнуть целый ряд с ССО. В этом разделе будут обсуждаться только самые распространенные из них, но стратегия раннего выявления основных сердечно-сосудистых заболеваний будет намечена. В целом, сердечно-сосудистые проблемы могут быть сведены в категории, относящиеся к дисфункции миокарда, болезням сосудов и ПК.

4.1. Дисфункция миокарда

Как дети, так и взрослые пациенты, получившие антрациклиновую химиотерапию, имеют пожизненный риск развития дисфункции ЛЖ и СН [10, 34, 299]. Промежуток времени между лечением и развитием СН может быть очень долгим (свыше 10 лет) [300]. Вот почему даже у бессимптомных пациентов, получавших кардиотоксичную терапию, особенно антрациклины, потенциально может возникнуть СН и дисфункция ЛЖ. Периодический скрининг с про-

ведением визуализации сердца и анализами крови на биомаркеры, такими как НУП, следует рассматривать для переживших рак, особенно тех, кто лечился высокими кумулятивными дозами, или у кого во время лечения проявилась обратимая дисфункция ЛЖ [113, 301]. Малейший симптом, указывающий на развитие СН, должен быть так же тщательно исследован, так как многие интеркуррентные заболевания могут скрывать сниженный сердечный резерв у пациентов, ранее перенесших воздействие антрациклинов. Не рекомендуется досрочное прекращение кардиопротективного лечения СН. Хотя данные клинических испытаний недостаточны, для такой целевой группы рекомендуется неопределенно долго продолжать лечение СН, если только нормальная систолическая функция ЛЖ не станет стабильной после отмены лечения СН и дальнейшая противоопухолевая терапия не планируется. Так как трастузумабин-индуцированная сердечная дисфункция часто является обратимой, для таких пациентов может рассматриваться отмена лечения СН после нормализации ФВ [3].

4.2. Болезни сосудов

Скрининг для выявления ИБС и болезней сосудов рекомендуется у пациентов с медиастинальным облучением в анамнезе, даже в отсутствии симптомов, начиная спустя 5 лет после лечения и затем каждые 5 лет [302, 303]. Как минимум одно крупное исследование показало, что серьёзные заболевания сердца остаются бессимптомными у большого количества больных раком, получивших медиастинальное облучение, а, значит, им рекомендуется скрининг на предмет ИБС [304]. Повреждения сосудов могут быть обнаружены в областях, удалённых от области облучения, если пациенты получают химиотерапию в дополнение к ключевой терапии [305]. В связи с повышенным риском развития инсульта у пациентов, подвергшихся облучению шеи, для комплексной оценки цереброваскулярного риска следует добавить ультразвуковое сканирование сонных артерий, чтобы исключить субклинический атеросклероз.

4.3. Патология клапанов

ПК, обусловленная облучением, встречается все чаще, возникая с запозданием после медиастинальной лучевой терапии (средний временной интервал до постановки диагноза составляет 22 года) [306]. Только у незначительного числа пациентов на протяжении 20-летнего наблюдения аортальные клапаны функционируют совершенно нормально. Пережившие рак в детском возрасте имеют выше ожидаемой частоту возникновения трикуспидальной регургитации, и объяснение этому еще предстоит найти [307]. Бывшие раковые больные в момент постановки диагноза ПК зачастую уже не находятся под наблюде-

нием лечащего онколога, и, что поразительно, в новой истории болезни часто не упоминается полученная в прошлом лучевая терапия [308]. Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации и Американское общество эхокардиографии (EACVI/ASE) рекомендуют прицельное изучение раннего анамнеза и физикальное обследование в совокупности с ЭхоКГ у симптоматических пациентов [95]. Для бессимптомных пациентов согласованная позиция EACVI/ASE [95] рекомендует проводить скрининговую трансторакальную ЭхоКГ через 10 лет после облучения и каждые 5 лет в последующем. Трансэзофагеальная ЭхоКГ добавляет важную информацию, особенно если имеется значительная кальцификация или фиброз, а качество трансторакальной визуализации ограничено. Кроме того, для оценки морфологии митрального клапана может быть полезна 3D-ЭхоКГ. МРТ также может быть полезен для пациентов с субоптимальной ЭхоКГ или противоречивыми результатами [309].

5. Будущие перспективы и направления исследований

Кардиоонкология — целое направление с неудовлетворенными потребностями и область знаний, которых пока недостаточно, чтобы создавать рекомендованные стандарты [310]. Барьеры, отделяющие онкологию и кардиологию, быстро размываются с обеих сторон, потому что обычного подхода для лечения больных раком уже недостаточно. Растёт количество долгожителей, а приоритетным становится внимание на сердечно-сосудистом здоровье. Тесное сотрудничество онкологов и кардиологов уже происходит в нескольких центрах, где создается команда кардиоонкологов. Некоторые центры, называемые кардиоонкологическими, разработали хорошо продуманную службу, которая включает несколько профессионалов здравоохранения (медсестра, врачи, кардиологи, специалисты лучевой диагностики, онкологи и т.д.), опытных именно в этом направлении.

У кардиологов особые трудности и ответственность в таком зарождающемся междисциплинарном союзе. Они заключаются в тщательном начальном обследовании до начала потенциально кардиотоксичной химиотерапии и в оптимальном контроле сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, за которыми следует непрерывный мониторинг сердечной безопасности с учетом ранних симптомов сердечно-сосудистой токсичности — для своевременного принятия превентивных и терапевтических мер [231, 233]. Все эти согласованные действия крайне важны для снижения и бремени возможных ССО, и количества пациентов, отстраненных от специфического противоопухолевого лечения вследствие возникших ССЗ [311, 312]. Онкологи и гемато-

логи сталкиваются с неопределенностью — отстранять ли пациента от лечения из-за сопутствующих ССЗ, хотя противоопухолевая терапия может спасти жизнь, или назначить лечение и ждать симптомов поражения сердца [313]? Последняя стратегия требует надежных и чувствительных методов раннего выявления кардиальной токсичности, которые еще стоит верифицировать, и эффективных методов уменьшения потенциального поражения сердца [85]. Действительно, существует настоятельная необходимость в более проверенных данных, чтобы наилучшим образом вести и поддерживать пациентов с риском ССО и обострения болезни сердца в ходе курса противоопухолевой терапии.

Один из наиболее важных нерешенных вопросов — выбор между стратегиями первичной или вторичной профилактики [6]. Остаётся неясным, относится ли первичная профилактика только к пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, или при использовании терапии с высоким кардиотоксическим потенциалом. Данные по распространенности и тяжести клинически значимой кардиотоксичности в основном специфичны и для многих клинических ситуаций недостаточны. Например, молодая больная раком молочной железы без сердечно-сосудистых факторов риска вряд ли получит преимущества от первичной профилактики на фоне большинства видов противоопухолевого лечения, в то время как пожилая пациентка с лимфомой скорее получит ощутимую пользу от кардиопротекции в ходе антрациклиновой терапии. Поэтому остаётся неясным, является ли стратегия первичной протекции обоснованной и экономически эффективной в группах низкого риска. Имеющиеся доказательства в поддержку кардиоваскулярных протективных стратегий в кардионкологии только наводят на размышления и требуют дальнейших подтверждений [37, 230, 248, 314]. Вместе с обнадеживающей тенденцией неуклонного улучшения показателей выживаемости среди переживших рак в детском возрасте, возрастает ответственность в выявлении пациентов с нежелательными для здоровья последствиями перенесенной противоопухолевой терапии.

Хотя первичная профилактика кардиотоксичности пока остаётся в области исследований, вторичная профилактика уже вошла в клинические практические руководства, несмотря на сохраняющиеся нерешенные вопросы [287]. Существуют ряд доказательств, что хороший контроль самых распространенных сердечно-сосудистых факторов риска в начале химиотерапии уменьшает сердечно-сосудистые последствия лечения рака у пациентов с АГ, диабетом и СН в анамнезе [83, 117]. Для клинической практики требуются проспективно подтвержденные критерии ранней кардиотоксичности, которые предсказывали развитие поздней заболеваемости и смер-

ности. Чувствительность действующего подхода, основанная на оценке ФВ, недостаточна [304]. Подход, комбинирующий биомаркеры и методы визуализации, также страдает рядом ограничений [101]. Несколько биомаркеров (тропонин I и НУП/NT-proBNP) считаются потенциально полезными для раннего выявления миокардиальной дисфункции и явной СН, обусловленных лечением рака [88, 89, 113, 315]. Однако нужны убедительные данные, чтобы подтвердить, действительно ли биомаркеры позволяют надежно предсказывать клинически значимые отдаленные последствия лечения рака. Также следует еще оценить эффект прерывания противоопухолевой терапии, но к нему не стоит относиться легкомысленно, поскольку имеются примеры нежелательного влияния полностью прерванных или незаконченных курсов лечения на оптимальный результат лечения рака.

Все эти трудности требуют дальнейшего целенаправленного изучения. На данном этапе крупные и грамотно построенные рандомизированные исследования способны дать ответы на несколько упомянутых вопросов. В качестве примера, первичную профилактику можно сравнить с тщательным наблюдением, при котором меры вторичной профилактики запускаются при выявлении снижения ФВ или значительного повышения уровня сердечных биомаркеров [302]. Одновременно хранение образцов крови, не только для определения уровня биомаркеров, но и для изучения генетической и эпигенетической характеристики пациентов, может в будущем предоставить способ различать пациентов — кто особенно восприимчив или устойчив к кардиотоксичности отдельных противоопухолевых средств.

Стратегия, которая могла бы лучше различать риски, должна определять пациентов, у которых первичная или вторичная профилактика может дать наибольшие преимущества. Для успеха в этом необходимы:

- Уточнение факторов, предрасполагающих к развитию ССЗ, обусловленных лечением рака,
- Оценка частоты развития субклинической дисфункции ЛЖ и её перехода в явную СН,
- Определение наиболее значимых подходов к мониторингу сердечных функций и
- Определение клинического эффекта и результатов (на фоне заболеваемости и смертности) после лечения рака.

Все эти действия находятся в согласии с целями недавно анонсированного регистра кардиотоксичности в онкологии (COT) Европейской ассоциации специалистов визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI)/Ассоциации по сердечной недостаточности [316].

Сравнивая клинически значимые результаты с показателями биомаркеров, результатами лучевой

диагностики, генетическими, эпигенетическими характеристиками исходными и в ходе активного лечения рака, можно получить данные, позволяющие строить стратегии, достоверные и основанные на доказательствах, открыв новую эру в кардиоонкологии. Медицинская, социальная, этическая и экономическая значимость подобных исследований могла бы убедить общественность и Европейские грантовые организации. Одна из важнейших задач данного документа — поощрение подобных инициатив. Союз онкологов и кардиологов также должен

стимулировать старт новых клинических исследований для изучения ранних и поздних побочных эффектов новых противораковых средств, особенно у пациентов с детским раком, подверженных повышенному риску развития хронических медицинских проблем, связанных с сосудистой системой. Инновационные фармацевтические компании должны признать, что уже на подходе время, когда сердечно-сосудистая безопасность будет определять выбор персонального лечения рака, со всеми экономическими и маркетинговыми последствиями такого подхода [75].

6. Приложение

Дополнительная таблица

Самые недавние обзоры и мета-анализы по заболеваемости АГ на фоне основного лечения иVEGF

Препарат	Количество включенных исследований	Количество пациентов	Заболеваемость АГ всех степеней тяжести, %	Заболеваемость АГ 3-4 степени тяжести, %
Бевацизумаб [165]	20	6754	23,6	7,9
Сунитиниб [167]	13	4999	21,6	6,8
Сорафениб [168]	13	2492	15,3	4,4
Акситиниб [169]	10	1908	40,1	13,1
Вандетаниб [170]	11	3154	24,2	6,8
Регорафениб [171]	5	750	44,4	12,5

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, иVEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия.

Список литературы: http://www.scardio.ru/recomendacii/recomendacii_esc/

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Лубоятнкова Е. С.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

Острый коронарный синдром (ОКС) в разные сроки с момента выявления онкологического заболевания развивается у 1,9-4,2% пациентов, причем нередко в интактных коронарных артериях. В структуре ОКС значительно преобладает ОКС без подъема сегмента ST (>85%). Специфическими факторами риска развития ОКС является тромбоцитопения, в т.ч. возникшая после проведения химиотерапии, а также лучевая терапия. Пациенты с активным онкологическим процессом имеют более высокий риск смерти при лечении ОКС, чем пациенты с "излеченным" ранее заболеванием. Тактика ведения ОКС на фоне онкологических заболеваний остается за пределами современных рекомендаций, т.к. подобные пациенты не включались в рандомизированные клинические исследования. Вместе с тем в некоторых исследованиях авторами показана эффективность приема ацетилсалициловой кислоты, двойной антитромбоцитарной терапии, выполнения чрескожных коронарных вмешательств. Однако изменения в системе гемостаза, кардиотоксичность противоопухолевого лечения, риски лучевой терапии обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению ОКС у пациентов этой группы.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 140–144
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144

Ключевые слова: острый коронарный синдром, онкологические заболевания, реперфузия, тромбоцитопения, лучевая терапия.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Лубоятнкова Е. С. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, Дупляков Д. В.* — д.м.н., заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
duplyakov@yahoo.com

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ЛТ — лучевая терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКСнST — ОКС с подъемом сегмента ST, ТП — тромбоцитопения, ХТЛ — химиотерапевтическое лечение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 05.01.2017
Рецензия получена 09.01.2017
Принята к публикации 16.01.2017

ACUTE CORONARY SYNDROME IN MALIGNANCY PATIENTS

Luboyatnikova E. S.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

Acute coronary syndrome (ACS) during the time after diagnosis of oncologic disease, develops in 1,9-4,2% patients, and not seldom in intact coronary arteries. In ACS morbidity structure there is mostly non-ST elevation ACS (>85%). Specific factors for its development are thrombocytopenia, incl. the one caused by chemotherapy, and radiotherapy. Patients with active oncologic process have higher risk of death during ACS treatment than patients already "cured". Tactics of ACS in oncology remains outside current guidelines; as such patients were not included in randomized trials. Still, some studies showed efficacy of acetylsalicylic acid, double antiplatelet therapy, percutaneous interventions. However, hemostasis system shifts, cardiotoxicity of chemotherapeutic agents, radiotherapy risks make the multidisciplinary approach necessary in management of ACS in this sort of patients.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 140–144
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144

Key words: acute coronary syndrome, oncology, reperfusion, thrombocytopenia, radiation therapy.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Samara Region Clinical Dispensary of Cardiology, Samara, Russia.

Первые 6 месяцев после выявления онкологического заболевания сопровождаются значительным увеличением риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца [1]. В различные сроки от постановки диагноза у 1,9-4,2% пациентов развивается острый коронарный синдром (ОКС) [2], но публикаций, посвященных сочетанию этих патологий, крайне мало. Более того, онкологические заболевания являются критерием исключения из клинических исследований, поэтому до сегодняшнего дня ОКС у подобных пациентов лечат согласно имеющимся рекомендациям. По этой причине мы решили обобщить данные исследований, опубликованных в базе данных Pubmed.

Особенности ОКС при онкологических заболеваниях

У пациентов с онкологическими заболеваниями в структуре ОКС значительно преобладает ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), составляя около 85% [3]. Коронарная катастрофа почти у 90% пациентов возникает при прогрессировании онкологического заболевания или во время его активного лечения [3, 4]. Далеко не всегда субстратом является атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА). Описаны случаи развития ОКС в интактных КА в ходе инфузии 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина, паклитаксела [5-8].

Механизм коронарной катастрофы во время инфузии химиотерапевтического препарата до конца

Таблица 1

Гистологические формы рака у пациентов с различными типами ОКС [5, с изменениями]

Тип рака	Всего пациентов (n=456)	ОКСбпST (n=386) % (n)	ОКСнST (n=70) % (n)
Солидные опухоли	61,18 (279)	83,88% (234)	16,12% (45)
Лимфомы, лейкомии	32,89 (150)	86,67% (130)	13,33% (20)
Множественные опухоли	5,92 (27)	81,48% (22)	18,52% (5)

Таблица 2

Частота встречаемости ТП при различных гистологических формах рака [17, с изменениями]

Тип рака	Всего (n=70)	>100*10 ⁹ /л (n=43)	≤100*10 ⁹ /л (n=27)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Солидные опухоли	54 (77)	40 (93)	14 (52)	0,0001
Лимфомы и лейкомии	16 (23)	3 (7)	13 (48)	

не ясен. В качестве возможных причин рассматриваются острое развитие эндотелиальной дисфункции и спазма КА [5, 7], прямое повреждение миокарда и перикарда, а также гиперкоагуляция [9].

По данным Lin YN, et al. (2010) наибольший риск развития ОКС имеют пациенты с раком предстательной железы (ОР 1,30; 95% ДИ 1,01-1,76), а также головы и шеи (ОР 3,03; 95% ДИ 1,47-6,50) [10]. Схожие результаты показали Ogawa A, et al. (1995), в их работе риск развития инфаркта миокарда (ИМ) оказался значительно выше у пациентов с плоскоклеточным раком легких, раком головы и шеи, а также поражением урогенитального тракта [11]. В крупнейшем исследовании, проведенном в Техасе, включавшем 456 онкологических пациентов с ОКС (период лечения 2000-2006гг) наиболее распространенными (табл. 1) оказались солидные опухоли (61,18%), на втором месте лимфомы и лейкомии (32,89%), а реже всего — множественные опухоли (5,92%) [3].

Специфические факторы риска развития ОКС

Тромбоцитопения (в том числе после химиотерапии).

Тромбоцитопения (ТП) развивается у 10-25% онкологических пациентов, ее самая частая причина — химиотерапевтическое лечение (ХТЛ) [12, 13]. Тяжесть и продолжительность ТП зависят от длительности ХТЛ, а также вида и дозы используемого химиотерапевтического препарата [13, 14]. Наличие метастазов опухоли в костный мозг и селезенку, ДВС-синдром и тромботическая микроангиопатия (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром) усугубляют тяжесть ТП [13].

ТП чаще развивается при гематогенных опухолях (табл. 2) [12], а также может быть одним из проявлений паранеопластического [15-17] и миелодиспластического синдромов [18].

ТП определяется как снижение числа тромбоцитов ≤100*10⁹/л или 50% от исходного уровня [18-20].

Однако четких критериев тяжести ТП не существует. Согласно классификации Онкологического Центра Университета Техаса (MD Anderson) выделяют три степени ТП: мягкая 50-100*10⁹/л, умеренная 20-50*10⁹/л, тяжелая <20*10⁹/л [18]. В исследовании PURSUIT выделялась тяжелая ТП (<50*10⁹/л) и очень тяжелая ТП (<20*10⁹/л) [19]. В исследовании CRUSADE ТП диагностировалась при уровне тромбоцитов ≤150*10⁹/л и выделялась легкая ТП: 100-149*10⁹/л и умеренная/тяжелая ≤100*10⁹/л [21]. Также существует понятие клинически значимой ТП (<75*10⁹/л), ассоциируемой с повышенным риском осложнений в виде кровотечений, ухудшающей прогноз у онкологических больных [22, 23].

Лучевая терапия. Риск развития ИМ оказался максимальным в первые 9 лет после проведения лучевой терапии (ЛТ) по поводу рака молочной железы (ОР 2,55; 95% ДИ 1,55-4,19; p<0,001), а сочетание курения с ЛТ еще больше увеличивало этот риск [24]. Несколько позже Jagsi R, et al. (2007) подтвердили неблагоприятное влияние курения в сочетании с ЛТ рака молочной железы на риск развития ИМ [25].

У пациентов с лимфомой Ходжкина проведение ЛТ в три раза увеличивало относительный риск смерти от острых форм ишемической болезни сердца, по сравнению с пациентами, не получавшими ЛТ. И чем выше была доза облучения (>30 Гр), тем выше оказался риск смерти (ОШ 3,50; 95% ДИ 2,7-4,3) [26].

Еще один важный аспект, который необходимо упомянуть, — влияние ЛТ на развитие рестеноза стента. В ходе десятилетнего наблюдения за пациентами с лимфомой, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ИМ, ЛТ оказалась независимым предиктором развития рестеноза (ОШ 21,7; 95% ДИ 4,7-100,9; p<0,001) [27]. Однако Liang JJ, et al. (2014) показали, что проведение ЛТ как до ЧКВ, так и после него не влияет на частоту развития рестеноза стента. В группе пациентов с ЧКВ до ЛТ частота развития рестеноза оказалась сопоста-

вимой с таковой в контрольной группе — 3,2 и 6,6%, соответственно (ОР 0,6; 95% ДИ 0,2-1,6; $p=0,31$), а в группе пациентов с ЧКВ после ЛТ — 9,2 и 9,7%, соответственно (ОР 1,2; 95% ДИ 0,4-3,4; $p=0,79$) [28].

Прогноз ОКС на фоне онкологического заболевания

Пациенты с активным онкологическим процессом имеют более высокий риск смерти при ОКС, чем пациенты с “излеченным” процессом (ОР 2,12; ДИ 95% 1,47-3,04, $p<0,0001$) [3]. Наиболее высокий риск сердечной смерти в течение одного года после выписки имеют пациенты с онкологическим заболеванием, диагностированным <6 мес. до проведения первичного ЧКВ, чем больные с патологией, диагностированной ранее (ОР 3,3; 95% ДИ 1,5-7,0) [29]. Вместе с тем, в отдаленной перспективе (до 14 лет) риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с онкологическим заболеванием, диагностированным до проведения ЧКВ, оказался сопоставим с пациентами без онкологического заболевания (ОР 1,46; 95% ДИ 0,92-2,33). Однако необходимость активного лечения онкологического заболевания после выполнения ЧКВ способствовала увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,51; 95% ДИ 1,11-2,03) [30].

Некоторые особенности ведения ОКС на фоне злокачественных заболеваний

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Применение АСК у онкологических пациентов способствует улучшению выживаемости пациентов в течение одного года наблюдений (ОР 0,77; 95% ДИ 0,60-0,98) [3]. Между тем её назначение на фоне ТП является предметом широких споров, хотя формально ТП не является абсолютным противопоказанием для приема АСК. В исследовании, проведенном в Онкологическом Центре Университета Техаса, АСК реже назначалась больным с ОКС и сопутствующей ТП (37% против 74% в группе пациентов без ТП; $p=0,0027$), что сопровождалось более высоким риском смерти (ОР 27,13; 95% ДИ 7,40-99,44; $p<0,0001$) [18].

Несомненно, более редкое назначение АСК при ТП обусловлено опасениями врачей в связи с повышенным риском кровотечений у подобных пациентов. Kantařian H, et al. предполагают, что риск кровотечений напрямую зависит от первопричины ТП. Так, если ТП была индуцирована ХТЛ, то спонтанные кровотечения (не угрожающие жизни) развивались у больных, чей уровень тромбоцитов был ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, а при ТП как проявлении миелодиспластического синдрома, кровотечения развивались даже при более высоком уровне тромбоцитов [18].

Тромболитическая терапия. Восстановление кровотока в инфаркт-связанной КА — основная стратегия лечения ОКС. Опыт проведения тромболитической

терапии у онкологических пациентов с ОКС ограничивается единичными случаями [3]. Отдельных (щадящих) протоколов проведения тромболитической терапии у пациентов с ТП не существует, хотя Conti CR, et al. (1995) считают, что тромболитизм можно провести даже при низком уровне тромбоцитов, если отсутствуют признаки кровотечения [31].

Интервенционные вмешательства. За последнее десятилетие первичное ЧКВ стало ведущим методом реперфузионной терапии, приведя к значительному снижению госпитальной и отдаленной смертности. Опыт применения ЧКВ у пациентов с онкологическими заболеваниями увеличивается с каждым годом [9, 32, 33].

Согласно рекомендациям SCAI, у онкологических пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >1 года выполнение ЧКВ может рассматриваться при ОКСпST и ОКСбпST высокого риска [34]. Изолированное проведение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики следует рассмотреть при ТП $<30 \times 10^9/\text{л}$ или необходимости выполнения внесердечной операции в ближайшее время. Установку голометаллического стента следует рассмотреть у пациентов с уровнем тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ с запланированной внесердечной операцией/химиотерапией, которая может быть отложена на 4 недели [34], а предпочтительнее на 3 месяца [35]. Установку стента с лекарственным покрытием следует рассмотреть у пациентов с уровнем тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ и не нуждающихся во внесердечной операции/химиотерапии. Возможность проведения ЧКВ у пациентов с ТП $<30 \times 10^9/\text{л}$ определяется мультидисциплинарной командой (интервенционный кардиолог, онколог и гематолог) на основании оценки риска/пользы.

Проведение ЧКВ у онкологических пациентов сопровождается большим риском кардиальных и некардиальных осложнений и для расчета индекса риска осложнений может быть использован он-лайн калькулятор Американского колледжа хирургов (<http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>) [36]. Во время ЧКВ все пациенты должны получать антикоагулянтную терапию. Доза антикоагулянта должна быть достаточной для поддержания активированного времени свертывания крови во время процедуры более 250 сек [16]. У онкологических пациентов с тяжелой ТП ($<50 \times 10^9/\text{л}$) для достижения этого целевого уровня могут использоваться более низкие дозы (30-50 ЕД/кг) нефракционированного гепарина [16, 36]. Необходимость профилактического переливания тромбоцитов во время/после ЧКВ может возникнуть, если: 1) ТП $<20 \times 10^9/\text{л}$ сочетается с высокой температурой тела, лейкоцитозом, стремительным снижением уровня тромбоцитов и другими коагулопатиями; 2) ТП $<20 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов, получающих лечение по поводу опухолей

мочевого пузыря, органов малого таза, колоректальных опухолей, меланомы или некроза опухолей [34].

Госпитальная летальность при выполнении ЧКВ у пациентов с метастазирующими опухолями и ОКС-пST, так и ОКСбпST оказалась ниже, чем у пациентов тех же групп, которым не проводилось ЧКВ (11,2% и 26,2% для ОКСпST; 5,3% и 14,7% для ОКСбпST; $p < 0,001$ для обоих сравнений) [37].

Однако по данным базы Nationwide Inpatient Sample (NIS) (2002-2013гг), пациенты со злокачественными новообразованиями имели худшие результаты ЧКВ, чем пациенты без злокачественных новообразований [9]. По данным National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, наличие онкологического заболевания оказалось одним из сильнейших независимых предикторов как госпитальной летальности (ОР 3,2; 95% ДИ 1,12-9,4), так и годичной смерти (ОР 2,12; 95% ДИ 1,3-3,4) [38]. В исследовании Velders MA, et al. (2013) пациенты с онкологическими заболеваниями, перенесшие ЧКВ, имели более чем двукратный риск смерти по сравнению с пациентами без онкологического заболевания (госпитальная летальность 17,4% и 6,5%, соответственно), а также худшую выживаемость в течение одного года после индексного события (28,1% и 11,9%) [29].

Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Продолжительность ДАТТ у онкологических пациентов остается нерешенным вопросом. В рекомендациях по кардиотоксичности противоопухолевого лечения (2016) эксперты советуют минимально ограничить длительность ДАТТ [39]. Эксперты SCAI считают возможным ограничить прием ДАТТ двумя неделями после проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, четырьмя после установки голометаллического стента, шестью месяцами после установки стента с лекарственным покрытием, при подтверждении проходимости стента при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии [34]. Однако имеются данные, что пациентам, получающим ХТЛ, целесообразно увеличить продолжительность ДАТТ в связи с задержкой эпителизации стента [40].

Сочетание АСК и клопидогреля можно использовать при уровне ТП $30-50 \times 10^9/\text{л}$ несмотря на повышенный риск кровотечений, а длительность ее должна определяться клиническими и лабораторными показателями [34, 41]. Прасугрел, тикагрелор и ингибиторы Pb/IIIa гликопротеиновых рецепторов не следует применять при ТП $< 50 \times 10^9/\text{л}$. При ТП $< 30 \times 10^9/\text{л}$ решение о выполнении ЧКВ и назначении ДАТТ должно приниматься мультидисциплинарной командой (интервенционный кардиолог, онколог и гематолог) с предварительной оценкой пользы/

риска. При ТП $> 10 \times 10^9/\text{л}$ возможно назначение только АСК [34].

Важным моментом является возможность использования ДАТТ у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. При всех существующих рисках досрочное прекращение ДАТТ у таких пациентов увеличивает частоту сердечных осложнений после ЧКВ более чем в два раза — с 2,4 до 5,8% [42].

Если после ЧКВ возникает необходимость срочного оперативного лечения онкологического заболевания, то хотя бы один антитромбоцитарный препарат должен быть сохранен. Прерывание любого из звеньев ДАТТ может привести к развитию тромбоза стента, особенно, в случаях онкологических заболеваний, несущих риск тромбоэмболических осложнений [40]. При необходимости отмены антитромбоцитарных препаратов предлагается использовать короткодействующие внутривенные блокаторы Pb/IIIa гликопротеиновых рецепторов, хотя такой подход является спорным. После оперативного лечения необходимо возобновить прием клопидогреля с нагрузочной дозы 300 мг.

В последнее время в литературе также обсуждается вопрос безопасности длительного применения ДАТТ в отношении развития злокачественных новообразований. В исследованиях PEGASUS и DAPT был зафиксирован рост злокачественных новообразований при длительном приеме тиаенопиридинов. Однако при дальнейшем анализе оказалось, что у части пациентов эти заболевания имелись еще до включения в исследование [43]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время нет достоверных доказательств связи смерти от онкологических заболеваний с приемом ДАТТ. Например, в ходе исследования PLATO злокачественные новообразования были выявлены у 115 (1,2%) пациентов, получавших тикагрелор, и у 121 (1,3%), получавших клопидогрель (ОР 0,95; 95% ДИ 0,73-1,22) [44].

Заключение

Тактика ведения ОКС у онкологических пациентов остается за границами современных рекомендаций, хотя численность пациентов этой группы неуклонно растет. Среди пациентов с онкологическими заболеваниями преобладает доля лиц с ОКСбпST. Наличие онкологического заболевания ухудшает прогноз, но стратегия выполнения ЧКВ у данной группы пациентов является оправданной.

Вместе с тем, худший прогноз, склонность к гиперкоагуляции и тромбоцитопении, кардиотоксичность противоопухолевого лечения, риски лучевой терапии обуславливают разработку научно-обоснованной схемы лечения и необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению столь трудных пациентов.

Литература

- Zoller B, Ji J, Sundquist J, et al. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Canc.* 2012; 48: 121-8.
- Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 1993; 11 (7): 1208-15.
- Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol.* 2012; 35: 443-50.
- Svilaas T, Lefrandt JD, Gietema JA, et al. Long-term arterial complications of chemotherapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2016; 140: 109-18.
- Canale ML, Camerini A, Stroppa S, et al. A case of acute myocardial infarction during 5-fluorouracil infusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7: 835-7.
- Wijesinghe N, Thompson PI, McAlister H. Acute coronary syndrome induced by capecitabine therapy. *Heart Lung Circ.* 2006; 15: 337-9.
- Kalapura T, Krishnamurthy M, Reddy CV. Acute myocardial infarction following gemcitabine therapy: a case report. *Angiology.* 1999; 50: 1021-5.
- Gemici G, Cincin A, Degertekin M, et al. Paclitaxel-induced ST-segment elevations. *J Clin Cardiol.* 2009; 32: 94-6.
- History of Cancer Confers Worse PCI Outcomes for Acute MI www.medscape.com/viewarticle/871624 available 27.11.2016
- Lin YN, Chang YJ, Chen YH, et al. Nationwide population based cohort study on the association of acute coronary syndrome in patients with malignancies. *Support Care Cancer.* 2014; 22(10): 2707-13.
- Ogawa A, Kanda T, Sugihara S, et al. Risk factors for myocardial infarction in cancer patients. *J Med* 1995; 26(5-6): 221-33.
- Sarkiss MG, Yusuf WS, Warneke CL, et al. Impact of Aspirin Therapy in Cancer Patients With Thrombocytopenia and Acute Coronary Syndromes. *Cancer.* 2007; 109(3): 621-7.
- Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res.* 2014; 133: 63-9.
- Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2015; 29(4): 282-94.
- Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *Natl Cancer Inst J.* 2006; 98: 1321-30.
- Lazutina OM, Markova LI, Belaya OL. Myocardial infarction in colon cancer *Klin Med (Mosk).* 2013; 4: 70-3. Russian (Лазутина О.М., Маркова Л.И., Беляя О.Л. Инфаркт миокарда при раке толстой кишки. *Клиническая медицина.* 2013; 4: 70-3).
- Yang K, Zhang T, Chen J, et al. Immune thrombocytopenia as a paraneoplastic syndrome in patients with nasopharyngeal cancer. *Head Neck.* 2012;34(1):127-30.
- Kantarjian H, Giles F, List A, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer J.* 2007; 109(9): 1705-14.
- Clure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation.* 1999; 99: 2892-900.
- Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol.* 1990; 17: 147-59.
- Wang TY, Ou FS, Roe MT, et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation.* 2009; 119(18): 2454-62.
- Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, et al. Modern Radiation Therapy and Cardiac Outcomes in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94(4): 700-8.
- Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1137-46.
- Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(5): 365-75.
- Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer.* 2007; 109(4): 650-7.
- Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors Affecting Late Mortality From Heart Disease After Treatment of Hodgkin's Disease. *JAMA.* 1993; 270(16): 1949-55.
- Schomig K, Ndrepepa G, Mehili J, et al. Thoracic radiotherapy in patients with lymphoma and restenosis after coronary stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70: 359-65.
- Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7(12): 1412-20.
- Velders MA, Boden H, Hofma SH, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 1867-72.
- Hess CN, Roe MT, Clare RM, et al. Relationship Between Cancer and Cardiovascular Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(7): 1-9.
- Conti CR. Thrombolytic therapy in thrombocytopenic patients. *J Clin Oncol.* 1995; 18(6): 299-300.
- Kurisu S, Iwasaki T, Ishibashi K, et al. Comparison of treatment and outcome of acute myocardial infarction between cancer patients and non-cancer patients. *Int Cardiol J.* 2013; 167: 2335-37.
- Goloshchapov-Aksenov RS, Lebedev AV, Mirzonov VA. Primary percutaneous coronary angioplasty in patients with acute coronary syndrome and concomitant cancer. *Vestn Rentgenol Radiol.* 2012; 1: 17-21. Russian (Голощанов-Аксенов Р.С., Лебедев А.В., Мирзонов В.А. Первичная чрескожная коронарная ангиопластика у больных острым коронарным синдромом с сопутствующим онкологическим заболеванием. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2012; 1: 17-21).
- Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia e Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87(5): 895-9.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014; 35(35): 2383-431.
- Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/ AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143: 780-803.
- Guddati AK, Joy PS, Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142: 471-79.
- Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, et al. Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2007; 100: 190-5.
- ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2768-801.
- Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Prog Cardiovasc.* 2010; 53: 149-56.
- Staib P, Forsch S, Niedeggen A, et al. Percutaneous coronary intervention in a patient with acute myeloid leukemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012; 137(21): 1092-5.
- Shivraju A, Patel V, Fonarow GC, et al. Temporal trends in gastrointestinal bleeding associated with percutaneous coronary intervention: Analysis of the 1998-2006 Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *Am Heart J.* 2011; 162: 1062-68.
- Roe MT, Cyr DD, Eckart D, et al. Ascertainment, classification, and impact of neoplasm detection during prolonged treatment with dual antiplatelet therapy with prasugrel vs. clopidogrel following acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2016; 37(4): 412-22.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361(11): 1045-57.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Гендлин Г. Е.¹, Емелина Е. И.¹, Никитин И. Г.¹, Васюк Ю. А.²

Высокая эффективность современной химиолучевой терапии позволила добиться больших успехов в лечении онкогематологических заболеваний. Основой многих схем полихимиотерапии первой линии лечения остаются антрациклиновые антибиотики. Эффективное лечение основного заболевания в ряде случаев сопровождается развитием различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе очень тяжелых, с развитием летального исхода. Необходимо учитывать возможность развития не только острой кардиотоксичности, но и различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после завершения противоопухолевого лечения. Алгоритм подготовки пациентов к химиолучевой терапии, должен обязательно включать обследование сердечно-сосудистой системы до начала лечения, в дальнейшем необходимо регулярное обследование на протяжении терапии. Профилактика и лечение кардиотоксичности являются сложными клиническими задачами в силу необратимости и прогрессирующего характера большинства изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Важным аспектом является тесное взаимодействие кардиолога и онколога при ведении больных. Необходимо длительное динамическое наблюдение за пациентами, получавшими химиолучевую терапию для максимально ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после окончания противоопухолевого лечения.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 145–154
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклиновые антибиотики, осложнения противоопухолевой терапии, последствия химиолучевой терапии, антрациклиновая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, профилактика и лечение кардиотоксичности.

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Гендлин Г. Е.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Емелина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав.

кафедрой госпитальной терапии № 2, Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 rgmugt2@mail.ru

АКМП — антрациклиновая кардиомиопатия, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина, АТФ — аденозинтрифосфат, ББ — бета-адреноблокаторы, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КБС — коронарная болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МОС — минутный объем сердца, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, СИ — сердечный индекс, СН — сердечная недостаточность, ФИ — фракция изгнания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, ESC — European Society of Cardiology — Европейское общество кардиологов, ESMO — European Society for Medical Oncology — Европейское общество медицинской онкологии, EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам, ACCF/AHA — The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association — Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца, FDA — Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов — правительственное агентство, подчиненное министерству здравоохранения США, ROS — реактивные кислородные образования, Top2a — топоизомераза 2a, Top 2b — топоизомераза 2b, ABVD — схема полихимиотерапии, включающая адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, BEACOPP — схема полихимиотерапии, включающая циклофосфамид, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин и винкристин, ICRF — 187 — дексразоксан (кардиоксан), VEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия.

Рукопись получена 09.01.2017

Рецензия получена 11.01.2017

Принята к публикации 18.01.2017

MODERN VIEW ON CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTICS IN ONCOLOGY INCLUDING ANTHRACYCLINES

Gendlin G. E.¹, Emelina E. I.¹, Nikitin I. G.¹, Vasyuk Yu. A.²

High efficacy of contemporary chemical and radiation treatments made it to success in treatment of oncohematological diseases. The fundamentals of many schemes of polychemotherapy of the first line are anthracyclines. Effective treatment of the main disease in many cases is followed by a variety of cardiovascular complications, including severe ones and fatal. It is necessary to consider the possibility not only for development of acute cardiotoxicity, but various complications from cardiovascular system after cessation of antitumor treatment. Algorithm of patients preparing for such treatment must include cardiovascular assessment before the start of drugs, and follow-up during the treatment course. Prevention and treatment of cardiotoxicity are complicated clinical issues due to irreversible and progressing character of most disorders of cardiovascular system. An important issue is a close collaboration of cardiologist and oncologist in patient's management. It is necessary to have long-term dynamic follow-up of patients after chemotherapy for maximally early

diagnostics of cardiovascular complications in long-term period after finishing of antitumor treatment.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 145–154

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>

Key words: cardiotoxicity, anthracyclines, complications of tumor drug treatment, consequences of chemical and radiation therapy, anthracycline cardiomyopathy, chronic heart failure, prevention and treatment of cardiotoxicity.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;

²A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

В настоящее время все большее внимание уделяется кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения. Достижения современной онкологии связаны с применением эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии, в то же время некоторые из часто используемых лекарственных препаратов, а также лучевая терапия у части больных приводят к развитию различных осложнений. С увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличивается и количество поздних осложнений противоопухолевого лечения. Некоторые онкогематологические заболевания в определенной стадии могут быть полностью излечимы (например, лимфома Ходжкина), при многих других онкологических заболеваниях достигаются длительные ремиссии (например, при раке молочной железы). Возникает ситуация, когда при успешном лечении основного заболевания появляется вероятность развития осложнений этого лечения, в том числе с летальным исходом, как во время его проведения, так и в совершенно различные периоды после его окончания.

В то время как основными “классическими” причинами хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз, хроническая постинфарктная аневризма), артериальная гипертензия и их сочетание, кардиомиопатии (КМП, чаще всего дилатационная) и миокардит, все чаще в различных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) говорится о токсических и лучевых воздействиях на миокард в качестве ее этиологического фактора [1-3].

В 2016г под эгидой Комитета по разработке практических рекомендаций ESC выпущен документ с изложением позиции о сердечно-сосудистой токсичности вследствие применения химиолучевой терапии, возникающей при лечении онкологических больных [4]. В этом документе представлены все виды тяжелого воздействия на миокард, возникающие в процессе химиолучевой терапии: это миокардиальная дисфункция и ХСН, коронарная болезнь сердца (КБС, ИБС), поражение клапанов сердца, аритмии (особенно опасны, индуцированные удлинителями интервал QT препаратами), артериальная гипертензия, тромбоэмболии, болезни периферических сосудов и инсульты, легочная гипертензия, перикардиты.

Кардиотоксическим эффектом, который может выражаться и бессимптомными изменениями на ЭКГ, и инфарктом миокарда, и развитием токсической КМП с явлениями тяжелой СН, рефрактерной к лечению, обладает довольно большая группа химиотерапевтических препаратов (табл. 1).

В современных руководствах все чаще выделяют два “классических” типа кардиотоксичности:

I типа — необратимая — в основном связана с применением антрациклиновых антибиотиков (чаще всего доксорубицина, поэтому нередко ее называют “доксорубициновой кардиотоксичностью”), и II типа — обратимая, например, при применении трастузумаба (герцептина).

Антрациклиновая кардиотоксичность. К настоящему времени описано большое количество случаев кардиологических осложнений, развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков, что связано с их высокой противоопухолевой активностью, а также с широким их применением в различных схемах химиотерапевтического лечения [5, 6, 9, 10]. Довольно долго существовала гипотеза, что причиной антрациклиновой КМП (АКМП) является образование избытка активных форм кислорода (реактивные кислородные образования, ROS) из-за обмена электронами между хиноновой частью антрациклина и молекулами кислорода и другими донаторами электронов, имеющимися в клетках. Антрациклины также формируют комплексы с железом, которые подвергаются окислительно-восстановительным реакциям, в результате которых появляются кислородные радикалы. И хотя в исследованиях *in vitro* подтверждалось повышение количества ROS в кардиомиоцитах после применения антрациклиновых антибиотиков, ни применение антиоксидантов, ни хелаторов железа не предотвращало развитие АКМП.

Недавно было показано, что ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2b. Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 вида изомеразы 2 типа: топоизомераза 2a (Тор2a) и топоизомераза 2b (Тор 2b). Считается, что Тор2a находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и является основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина. Напротив, Тор2b находится в покоящихся клетках, в том числе в кардиомиоцитах. К сожалению, она также подвергается воздействию антрациклиновых антибиотиков.

Ингибирование топоизомеразы 2 антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда. Активация транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл (p53), и апоптоза также являются факторами возникновения доксорубициновой кардиотоксичности. Тор2b также является важным фактором активации p53 в ответ на повреждение антрациклиновым антибиотиком ДНК в кардиомиоците, а индукция им повышенной выработки ROS является следствием Тор2b зависимого снижения транскрипции гена антиоксидантного фермента. Доксорубицин

Таблица 1

Нежелательные сердечно-сосудистые эффекты препаратов, применяемых в онкологии [по 5-8, 10]

Фармакологическая группа	Представители группы	Область применения в онкологии	Кардиотоксические эффекты
Антрациклиновые антибиотики	даунорубин доксорубин (адриамицин) эпирубин (фарморубин) идарубин (заведос) митоксантрон	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований. Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; поджелудочной железы; бронхов и легкого; вилочковой железы (тимуса); костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); молочной железы; шейки матки; эндометрия; яичника; плаценты; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки; головного мозга; надпочечника. Печеночно-клеточный рак. Гепатобластома. Саркома Капоши. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз и другие лейкозы.	Нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT и эктопическая активность на ЭКГ. Бессимптомное снижение ФИ ЛЖ. Острый миокардит, перикардит. Транзиторная СН. Внезапная сердечная смерть. Инфаркт миокарда. Токсическая КМП с клинической картиной ХСН.
Антиметаболиты: антагонисты пириимидина	5-фторурацил	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; ободочной кишки; ректосигмоидного соединения; прямой кишки; заднего прохода (ануса) и анального канала; печени и внутрипеченочных желчных протоков; поджелудочной железы; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря.	Бессимптомные и обратимые ишемические изменения на ЭКГ, в том числе желудочковая и наджелудочковая эктопическая активность. Кардиалгии, стенокардия, инфаркт миокарда, очень редко кардиогенный шок.
	цитозар	Острый миелобластный лейкоз. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз (бластный криз). Неходжкинская лимфома.	Аритмии. Перикардит. ХСН.
Алкалоиды растительного происхождения	подофиллотоксины этопозид	Злокачественные новообразования желудка; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); яичника; яичка; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Острый миелоидный лейкоз.	Стенокардия, инфаркт миокарда.
	таксаны: доцетаксел, паклитаксел	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; бронхов и легкого; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря; головы, лица и шеи. Саркома Капоши. Лейкоз неуточненного клеточного типа.	Обратимая брадикардия, нарушение проведения через атриовентрикулярное соединение, предсердные, реже жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. В сочетании с антрациклинами возможно развитие КМП с клинической картиной ХСН.
	алкалоиды Барвинка (Vinca Alkaloid): винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин	Злокачественные новообразования: губы, полости рта и глотки; прямой кишки; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; периферических нервов и вегетативной нервной системы; молочной железы; шейки матки; яичника; плаценты; яичка; почки; мочеточника; мочевого пузыря; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Острый лимфобластный лейкоз. Миелоидный лейкоз. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Доброкачественное новообразование головного мозга и его оболочек.	Стенокардия, инфаркт миокарда.

Таблица 1. Продолжение

Алкилирующие препараты: хлорэтиламины	циклофосфамид, ифосфамид	Злокачественные новообразования: бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки глаза. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Лимфосаркома. Множественная миелома. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический лимфоцитарный лейкоз. Острый миелоидный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз.	В стандартных схемах химиотерапии может потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. При проведении высокодозовой химиотерапии возможно снижение амплитуды QRS-комплекса, неспецифические изменения зубца Т на ЭКГ, тахикардии. Бессимптомное снижение ФИ ЛЖ. Острый перикардит (чаще геморрагический), редко осложняющийся тампонадой сердца.
Цитостатики	Производные платины: цисплатин	Злокачественные новообразования миндалины; ротоглотки; носоглотки; желудка; тонкой кишки; прямой кишки; полости носа и среднего уха; придаточных пазух; гортани; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); мезотелиальных и мягких тканей; молочной железы; шейки и тела матки; яичника; плаценты; полового члена; предстательной железы; яичка; почечных лоханок; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Меланома. Болезнь Ходжкина. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы. Множественная миелома.	Повышает риск тромбообразования. Возможно развитие синусовой брадикардии, блокады левой ветви пучка Гиса, в редких случаях появляются ангинозные боли вплоть до клинической картины инфаркта миокарда. В отдаленном периоде возможно развитие артериальной гипертензии.
	другие цитостатики, амсакрин	Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелобластный лейкоз.	Неспецифические изменения на ЭКГ, тахикардии, ХСН.
Моноклональные антитела	трастузумаб (герцептин)	Злокачественное новообразование молочной железы, рак желудка.	Дилатационная КМП с формированием тяжелой ХСН. Потенцируют развитие кардиотоксических осложнений при совместном применении с паклитакселом и антрациклинами.
	ритуксимаб (мабтера)	Крупноклеточная неходжкинская лимфома.	Аритмии, иногда жизнеугрожающие. Стенокардия, инфаркт миокарда, кардиогенный шок. Клинические проявления ХСН.
Цитокины	интерфероны: интерферон-α	Саркома Капоши. Злокачественное новообразование прямой кишки; кожи; женских половых органов; почек, кроме почечной лоханки. Диффузная неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Волосатоклеточный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз.	Аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. КМП с развитием ХСН.
Интерлейкины	интерлейкин-2	Злокачественное новообразование почки; мочевого пузыря; головного мозга; шейки матки. Меланома.	Аритмии. Стенокардия, инфаркт миокарда. КМП с развитием ХСН.

Сокращения: ФИ — фракция изгнания, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

также снижает экспрессию разобщающих протеинов 2 и 3, которые регулируют продукцию ROS митохондриями.

Более того, Top2b + антрациклины значительно снижают активность коактиватора 1-а рецептора-g-

активируемого и коактиватора 1-b рецептора-g-активируемых пролифератором пероксисомы, что резко нарушает биогенез митохондрий.

Таким образом, воздействие антрациклина на Top2b является ключевым фактором развития кар-

Таблица 2

Наиболее применяемые режимы лечения антрациклинами [11]

Онкологическое заболевание	Дозы и режим введения антрациклинов	Факторы, повышающие риск кардиотоксичности
Рак молочной железы	доксорубин 50-60 мг/м ² x 4 — 6 циклов	Предшествующее лечение трастозумабом
	эпирубин 75-100 мг/м ² x 4 — 8 циклов	Болюсное введение
Саркома	доксорубин 75-90 мг/м ² x 6 — 8 циклов	Инфузия 48-72 часа или болюс за 15 мин ± дексразоксан
Лимфомы	доксорубин 40-50 мг/м ² x 6 — 8 циклов	Инфузия 48-72 часа или болюс за 15 мин
Лейкозы детей	доксорубин 30 мг/м ² x 10 циклов	Болюс за 30 мин ± дексразоксан

диотоксичности. При этом, удаление из сердца мышцей Top2b защищает их от развития АКМП. Гемохроматоз, напротив, усиливает действие Top2b, способствуя увеличению продукции ROS [11].

Следует также сказать, что антрациклиновые антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, а не как монотерапия. Так, например, для лечения лимфомы Ходжкина применяют циклы полихимиотерапии ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или BEACOPP (циклофосфамид, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин и винкристин), в которых антрациклинами являются только адриамицин и адриабластин [12]. Поэтому об “антрациклиновой кардиотоксичности” при появлении кардиологических осложнений можно говорить, но учитывать действие остальных препаратов, входящих в схемы.

На данный момент нет единой классификации кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, которая может развиваться в различные сроки от начала лечения. Для антрациклиновой кардиотоксичности принято разделение по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую.

В рекомендациях ESMO 2012г представлена следующая классификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклиновыми антибиотиками:

- Острая — возникает менее чем у 1% больных сразу после введения препарата, обратима.
- Остро начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее.
- Поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает — 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии.
- Отдаленная (поздно возникающая) — через 20-30 лет после окончания химиотерапии, и при этом там же отмечается, что для создания классификации пока мало данных, так что она может еще пересматриваться [13].

Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубина и других антрациклинов явно дозозависима. Так, показано, что при применении суммар-

ной дозы доксорубина равной 300 мг/м² вероятность развития ХСН равнялась 1,7%, при увеличении кумулятивной дозы до 400 мг/м² — 4,7%, при 500 мг/м² — 15,7%, при 650 мг/м² — 48% [14]. Поэтому факторами риска кардиологических осложнений при применении антрациклинов считаются:

1. Суммарная доза препарата; общая доза, введенная за день или за курс химиотерапии;
2. Скорость и порядок введения препаратов;
3. Облучение средостения в анамнезе;
4. Возраст (младше 15 и старше 65 лет);
5. Женский пол;
6. Одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат);
7. Предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками;
8. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы;
9. Дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagnesия) [5, 6, 9, 10, 15].

При различных онкологических заболеваниях могут применяться неодинаковые дозы и режимы введения антрациклинов (табл. 2). Как видно из приведенной таблицы 2, суммарная доза доксорубина при лечении саркомы может достигать 720 мг/м², т.е. риск осложнений будет превышать 48%, и кардиотоксичность разовьется в виде остро начавшегося заболевания. В то же время, при лечении рака молочной железы максимальная кумулятивная доза составит 360 мг/м², и токсичность доксорубина может проявиться поздно, через годы после лечения в виде поздно начавшейся или отдаленной КМП.

В большинстве работ АКМП представлена в виде дилатационной или рестриктивной. При этом, у взрослых пациентов ремоделирование сердца чаще носит дилатационный характер, а у пациентов, которые получали лечение в детском возрасте — рестриктивный и дилатационный [16, 17]. Представлены также данные о 3 типах ремоделирования сердца под действием антрациклиновых антибиотиков:

1. КМП с маленькой полостью и нормальной фракцией изгнания левого желудочка (ЛЖ) сердца, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства

таких пациентов в дальнейшем симптомы ХСН исчезают);

2. Больные с большой полостью ЛЖ и низкой фракцией изгнания, с типичным течением ХСН;

3. Самая тяжелая группа пациентов — больные с маленькой полостью и низкой фракцией изгнания, с самым тяжелым течением ХСН, часто приводящим к смерти, если не проводится трансплантация сердца [9, 18].

С учетом сказанного выше, все больные онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, могут рассматриваться как пациенты ХСН стадии А по классификации ACCF/АНА [2], часть из которых пройдут и все остальные стадии.

- Т. е., все лица с онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, представляют собой группу пациентов без структурных изменений сердца и/или без симптомов ХСН с высоким риском развития СН — стадия А.

- У части таких больных умеренно снижается фракция изгнания ЛЖ сердца или появляется диастолическая дисфункция, но симптомы ХСН еще отсутствуют — стадия В.

- Также есть группа пациентов со сниженной или низкой фракцией изгнания ЛЖ вследствие кардиотоксичности с симптоматикой ХСН I-IV функциональных классов — стадия С.

- И, наконец, часть таких больных с ХСН с IV функциональным классом и резистентностью к стандартной лекарственной терапии, которым требуется интервенционное лечение, относится к стадии D.

Профилактика и лечение кардиотоксичности

Первичная профилактика антрациклиновой кардиотоксичности основана на двух стратегиях:

1. Снижении потенциальной кардиотоксичности: использование длительной инфузии препаратов, применение его липосомальных форм, использование менее токсичных производных (например, эпирубицина или идарубицина).

2. Использовании кардиопротективных агентов: дексразоксана, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II на фоне полихимиотерапии [11].

Предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками, прежде всего, связано с соблюдением рекомендованных доз и длительности инфузии. Как уже сказано выше, кардиотоксичность доксорубина прямо связана с его суммарной дозой [14], то же можно сказать и об адриаамине: риск развития АКМП при его введении в кумулятивной дозе 550 мг/м^2 равен 7%, при повышении суммарной дозы этот риск возрастает линейно, достигая 50% (!) при ее уровне 1000 мг/м^2 [19].

Липосомальная форма доксорубина с измененной фармакокинетикой, но сохраненной высокой

противоопухолевой активностью, также является попыткой снижения кардиотоксичности антрациклинов. Такая форма легче проникает в ткани опухоли, нежели в здоровые, в том числе и сердце. Однако высокая стоимость липосомальных форм доксорубина ограничивают его использование. Их применение одобрено FDA при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, множественной миеломе при неэффективности предшествующей терапии [11].

В качестве кардиопротективного препарата, предупреждающего воздействие антрациклинов на миокард, в настоящее время утвержден только дексразоксан (ICRF — 187, кардиоксан) [11]. Это препарат является железо-хелатирующим агентом. Продукты его гидролиза способны хелатировать свободное и связанное внутриклеточное железо в миокарде, что ведет к снижению количества ионов железа, которые могут образовывать комплексы с антрациклинами, тем самым уменьшая образование свободных радикалов при окислительно-восстановительных преобразованиях антрациклинных антибиотиков. Как показано недавно, дексразоксан изменяет конфигурацию топоизомеразы 2 β , закрывая связывающиеся с АТФ сайты, предотвращая таким образом прикрепление к ней антрациклина и образование комплекса Топ2 β -антрациклин. Это также снижает токсическое воздействие антрациклинов [20]. Протективное действие дексразоксана было доказано во многих исследованиях.

В одном из исследований была также продемонстрирована возможность снижения противоопухолевой эффективности антрациклинов при сопутствующем приеме дексразоксана, которая затем опровергалась многими другими исследованиями [11]. Другим нежелательным не вполне доказанным эффектом дексразоксана оказался потенциальный риск вторичных злокачественных заболеваний. Так, в одном исследовании было показано, что его добавление к стандартной терапии лимфомы Ходжкина у 8 детей через четыре года привело к возникновению острого миелобластного лейкоза или миелодиспластическому синдрому (у 6 детей), раку щитовидной железы (у одного ребенка), остеосаркоме (1 случай) [21]. Однако два других больших исследования применения дексразоксана у подростков и детей с острым лимфобластным лейкозом, леченых антрациклинами, опровергают эту вероятность [22, 23].

Тем не менее, с 2011 г FDA и EMA опубликовали дополнение к инструкции по использованию дексразоксана, который в настоящее время рекомендуется использовать только у женщин с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы, при продолжении химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков, и получавших их ранее в кумулятивной дозе (для доксорубина — 300 мг/м^2 , эпирубицина — 540 мг/м^2) [11].

Таблица 3

Принципы профилактики АКМП

Первичная профилактика			
Клиническая ситуация	Профилактика	Уровень доказательности	Класс
Высокий риск по генотипу больного: высокий уровень Top2b в лейкоцитах, гена гемохроматоза C282Y, и т. д.	дексразоксан, пегилированный липосомальный доксорубин, длительная инфузия	C	II b
Метастазы рака молочной железы (доза доксорубина >300 мг/м ²)	дексразоксан	A	I
Саркома	дексразоксан, длительная инфузия	A	II a
ОЛЛ высокого риска у детей	дексразоксан	A	II a
Все больные, получающие антрациклины	ББ, иАПФ, АРА II	C	II b
Вторичная профилактика			
ЭхоКГ: ФИ ЛЖ, показатели продольной деформации ЛЖ, тропонин, NT-proBNP патологически изменены	ББ, иАПФ, АРА II	B	II a

Сокращения: ББ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, Top2b — топоизомераза 2b, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Что же касается применения для кардиопротекции препаратов, обычно используемых для лечения ХСН, то, как правило, исследований, показавших их положительный эффект немного и проведены они на небольшом количестве пациентов.

Так, в 2006г были опубликованы данные о защитном эффекте карведилола при использовании антрациклин-содержащих схем химиотерапии. В исследовании показано, что при применении 12,5 мг карведилола на протяжении всего курса химиотерапии, ФИ ЛЖ сердца оставалась на прежнем уровне. При этом, в контрольной группе было отмечено статистически значимое снижение ФИ ЛЖ более чем на 10% от исходной, кроме того в этой группе было отмечено достоверное снижение показателей диастолической функции ЛЖ. Механизм кардиопротективного действия карведилола исследователи связали с его антиоксидантной активностью, блокированием апоптозных сигнальных путей, кроме того обсуждалась возможность восстановления работы Ca²⁺-АТФ-азы и блокирование притока кальция в кардиомиоциты. Однако данное исследование проведено только на 50 пациентах (25 человек получали карведилол, 25 — плацебо) [24].

Правдивцевой Е. В. и др. в работе по изучению профилактики кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков был использован периндоприл у 26 больных с лимфопролиферативными заболеваниями в момент проведения химиотерапии. В группе больных, которые не получали иАПФ после химиотерапии отмечено достоверное снижение ЧСС, МОС и СИ, а также выявлено достоверное снижение диастолической функции. В группе больных, которые получали периндоприл отрицательных эффектов полихимиотерапии было статистически значимо меньше [25].

В 2013г было проведено рандомизированное, плацебо контролируемое исследование эффективности

эналаприла в комбинации с карведилолом и без него при лечении антрациклин-индуцированной КМП у больных после химиотерапевтического лечения гематологических онкологических заболеваний (исследование OVERCOME — preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). Из 90 пациентов 36 было с недавно диагностированными острыми лейкозами, 54 больных подверглись аутологической трансплантации стволовых клеток по поводу резистентных к лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. Все больные получали интенсивную терапию антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами. Статистически значимые результаты были достигнуты в следующих показателях: преждевременное окончание лечения из-за ХСН — 3 человека в группе эналаприл + карведилол, в группе плацебо — 11 (P=0,02), смерть или ХСН — 3 и 10 больных, соответственно, (P=0,036), смерть, ХСН или ФИ <45% — 3 и 11 пациентов, соответственно, (P=0,02). Не было получено статистически значимых различий в таких показателях, как общая смертность (P=0,11), количество больных со снижением ФИ >10% (P=0,90), ХСН или снижение ФИ >10% (P=0,22), количество тяжелых нежелательных явлений (P=0,15). Авторы приходят к выводу, что профилактическое назначение эналаприла вместе с карведилолом перед и во время полихимиотерапии предотвращает левожелудочковую дисфункцию [26].

Вторичная профилактика начинается при появлении признаков дисфункции ЛЖ сердца, т. е. при снижении ФИ, снижении показателей его продольной деформации, повышении концентрации тропонина I или T, NT-proBNP. В таких случаях применяют препараты, используемые для лечения ХСН. Все сказанное выше суммировано в таблице 3.

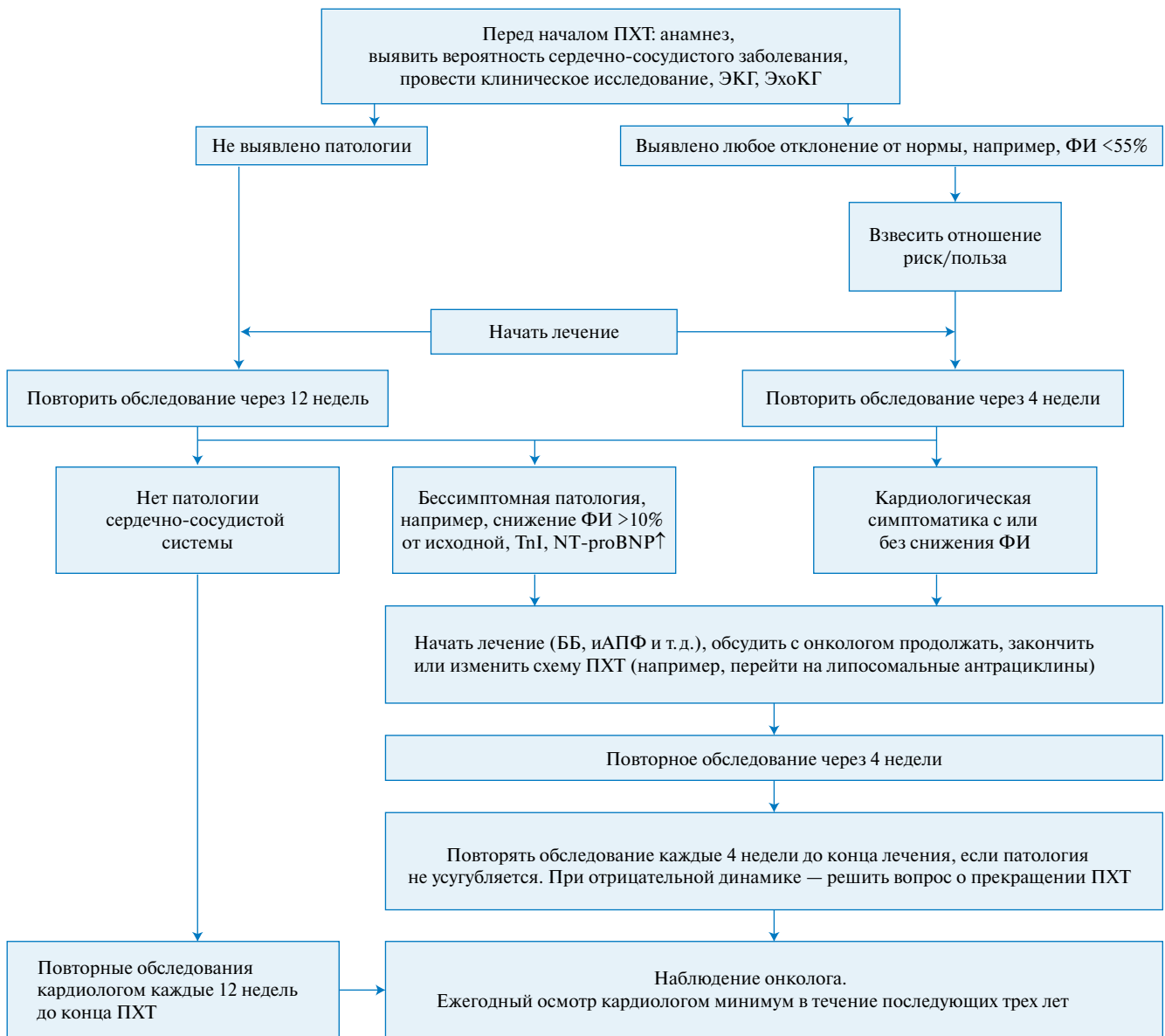


Рис. 1. Подход к профилактике и лечению кардиотоксичности при лечении онкологического заболевания [30].

Примечание: стрелка вверх — повышение тропонина I и NT-proBNP.

Сокращения: ПХТ — полихимиотерапия, ФИ — фракция изгнания, TnI — тропонин I, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид.

Лечение возникшей или выявленной антрациклиновой кардиотоксичности проводится по общим правилам лечения ХСН. Следует сказать, что выживаемость пациентов с тяжелой доксорубициновой КМП чрезвычайно низка. Она ниже, чем продолжительность жизни больных с идиопатической дилатационной КМП и ХСН ишемического генеза [28]. С учетом низкой эффективности лекарственной терапии и высокой смертности больных антрациклин-индуцированной КМП, на данный момент единственным путем спасения остается трансплантация сердца.

В 2013г были опубликованные данные о выживаемости пациентов с АКМП после ортотопической

трансплантации сердца. Lenneman AJ, et al. провели ретроспективный анализ данных, полученных из United Network of Organ Sharing (UNOS). В базе данных UNOS за 1987-2011гг получены сведения о 51765 пациентах подвергшихся первичной ортотопической трансплантации сердца, среди них 453 пациента с антрациклиновой КМП. У всех пациентов АКМП была дилатационной. Десятилетняя выживаемость всех пациентов после трансплантации сердца не показала статистически значимых различий между выживаемостью пациентов с АКМП и с КМП от другой этиологии. После поправки на возраст, пол и анамнез злокачественных заболеваний, отмечено

статистически значимое увеличение 10-летней выживаемости пациентов с АКМП. Интересным также является то, что причины смерти в обеих группах были одинаковые, хотя в этом исследовании нет данных о развитии онкологических заболеваний на фоне иммуносупрессии после ортотопической трансплантации сердца [28].

Guilherme H, et al. в похожем ретроспективном исследовании показали близкую выживаемость после ортотопической трансплантации сердца пациентов с КМП после химиотерапевтического лечения с другими вариантами КМП. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после ортотопической трансплантации сердца у пациентов с КМП на фоне химиотерапии составила 86%, 79% и 71%, соответственно. Выживаемость в эти же сроки у пациентов с другими КМП составила 87%, 81% и 74%. После трансплантации сердца у пациентов с постхимиотерапевтическими КМП чаще развивались инфекционные осложнения (22% против 14%) и злокачественные новообразования (5% против 2%). Однако структура смертности в обеих группах была идентичная [28]. В 2014г была показана возможность применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, ресинхронизационной терапии, аппаратов циркуляторной поддержки, ортотопической трансплантации сердца и их преимуществ перед традиционной терапией у больных с АКМП резистентных к консервативному лечению [29].

Понимание тяжести и необратимости АКМП привело к разработке комплексного подхода к профилактике и лечения этого состояния при взаимодействии кардиолога и онколога/химиотерапевта (рис. 1). В то же время, подобная схема может и должна применяться при лечении любыми кардиотоксичными препаратами.

Кардиолог перед назначением полихимиотерапии должен изучить анамнез пациента, выявить возможные заболевания или нарушения функции сердца у пациента. Минимальное клиническое обследование до лечения обязательно должно включать ЭКГ и эхокардиографию (ЭхоКГ). В период лечения должны исследоваться биомаркеры поражения миокарда — тропонин I или T, NT-proBNP. Малейшие отклонения этих показателей в процессе лечения должны тщательно анализироваться. Эти больные после окончания химиотерапии и излечения от онкологического заболевания или благоприятно протекающей ремиссии должны постоянно наблюдаться кардиологом.

Самая трудная задача, возникающая перед кардиологом и онкологом, это решение о возможности или невозможности начала, а также продолжения или прекращения эффективного лечения онкологического заболевания при возникновении признаков дисфункции ЛЖ сердца и/или ХСН (рис. 1).

Кроме того, необходимо помнить о том, что существуют противоопухолевые препараты, побочным действием которых является сосудистая патология, приводящая к ХСН и сосудистым катастрофам. Так, например, побочным действием препаратов-ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (ингибиторы VEGF) является развитие артериальной гипертензии вследствие повышения при их применении сосудистого тонуса из-за снижения выработки оксида азота и способности гладкой мускулатуры к релаксации. Повышение периферического сосудистого сопротивления при этом способствует дальнейшему поражению эндотелия, его суживанию и дисфункции, рарификации капилляров. Это большая группа препаратов, применяемая при многих онкологических заболеваниях, состоящая из двух подгрупп, оказывающих близкий эффект: моноклональные антитела к VEGF (бевацизумаб) и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб). Для лечения артериальной гипертензии, вызванной этими препаратами, применяют обычные гипотензивные средства с учетом межлекарственных взаимодействий. Повышение артериального давления может возникать и при применении других противоопухолевых препаратов: алкилирующих (циклофосфамид, ифосфосфамид), иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус) и т.д. [30].

В обследование больных старше 35-40 лет должны быть включены методы выявления ишемической болезни сердца, в т.ч. исследование с физической нагрузкой. Особенно это касается пациентов, которым назначены противоопухолевые препараты, провоцирующие вазоспазм, поражение коронарных артерий с развитием стенокардии и острого коронарного синдрома и связанных с ними тяжелых жизнеугрожающих аритмий. Причем, такие препараты как 5-фторурацил и капецитабин могут привести к этим тяжелым последствиям сразу после начала лечения. К появлению приступов стенокардии и инфаркту миокарда может привести и применение ингибиторов VEGF и некоторых используемых в онкологии лекарств, представленных в таблице 1. В этом случае должны быть применены все возможности для исключения стенозов коронарных артерий: радионуклидные методы, мультиспиральная компьютерная томография и коронароангиография [29, 30].

Для своевременного выявления признаков кардиотоксического повреждения сердечно-сосудистой системы и назначения необходимой терапии больным злокачественными заболеваниями рекомендуется расширенное обследование и совместное наблюдение онкологами и кардиологами. Обследование пациентов в обязательном порядке должно проводиться перед предстоящим лечением, во время его проведения и на протяжении многих лет после его окончания — с учетом осложнений, развивающихся

в отдаленном периоде, динамическое наблюдение за этими пациентами должно быть фактически пожизненным.

Все сказанное выше ставит перед кардиологами и терапевтами новые задачи: знание проявлений

кардиотоксичности, проведение мероприятий по их профилактике, своевременное выявление и лечение кардиотоксичности, развивающихся на фоне или после окончания терапии онкологических заболеваний.

Литература

- Mareev VV, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines OSSN, the RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Heart failure*, 2013; 14, 7 (81). Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013; 14, 7 (81)).
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC* 2013; 62, 16: e147-239.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.*, 2016; 37 (23): 1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010; 21 (5): 277-82.
- Poddubnaya IV, Oriol NF. Guide for chemotherapy of neoplastic diseases. Ed. NI Perevodchikova. M., 2011: 435-6. Russian (Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011: 435-6).
- Hochhaus A, Kantarjian H. The development of dasatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia (CML): from initial studies to application in newly diagnosed patients. *J Cancer Res Clin Oncol* (2013) 139:1971-84 DOI 10.1007/s00432-013-1488-z.
- Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Dec 10; 33(35): 4210-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718.
- Emelina EI, Gendlin GE. Cardiology problems in oncology practice. *Oncohematology Journal*, 2012; 2: 18-23. Russian (Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Проблемы кардиологии в онкологической практике. *Журнал Онкогематология*, 2012, 2: 18-23).
- Matyas MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Siberian Journal of Oncology* 2008; 6 (30): 66-75. Russian (Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*, 2008; 6(30): 66-75).
- Veijongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014; 64, 9: 938-45.
- The Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Edited by prof. Poddubnaya IV, prof. Savchenko VG. M. Buki Vedi, 2016. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под редакцией проф. Поддубной И.В., проф. Савченко В.Г. М. Буки Веди, 2016).
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 2012; 23 (7): 155-66.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97: 2869-79.
- Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2010; 21(7): 173-9. doi: 10.1093/annonc/mdq295.
- Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardio Med*, 2014; 16: 315.
- Douraid KS, Kaki IR. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. *J. Clin. Med Res.*, 2009; 1(1): 8-12.
- Shuykova KV, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Alteration of left ventricular function in patients with lymphoma during administration of anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology*, 2016; 1 (129): 41-6. Russian (Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Изменение функции левого желудочка сердца больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков. *Российский кардиологический журнал*, 2016; 1 (129): 41-6. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-41-46).
- Miolo GM, Mura NL, Nigri P, et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. *Radiol Oncol*, 2006; 40(3): 149-61.
- Lyu Y, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007; 67: 8839-46.
- Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 493-500.
- Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer*, 2011; 47: 1373-9.
- Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. Longterm results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*, 2010; 24: 355-70.
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2258-62.
- Pravdivtseva EV, Poteskina NG, Svanadze AM, et al. Prevention of cardiotoxicity of the anthracycline antibiotic doxorubicin: the role of ACE inhibitor perindopril. *Clinician*. 2011; 5, 3: 55-60. Russian (Правдивцева Е.В., Потешкина Н.Г., Сванадзе А.М. и др. Профилактика кардиотоксического действия антрациклинового антибиотика доксорубицина: роль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. *Клиницист*. 2011; 5, 3: 55-60).
- Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. The OVERCOME Trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61, 23. ISSN 0735-1097/\$36.00 Published by Elsevier Inc. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying Causes and Long-term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342, 15: 1077-84.
- Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013; 111: 609-12.
- Oliveira GH, Qattan MY, Kindi SAI, et al. Advanced Heart Failure Therapies for Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.*, 2014; 7: 1050-8.
- Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, et al. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*, 2014; 111(10): 161-8. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0161.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Нагибина Ю. В., Захарова Л. А.

Статья посвящена обзору основных показателей, определяющих уровень и качество жизни (КЖ). Показана актуальность проблемы исследования КЖ у больных ишемической болезнью сердца как задача медико-социальной значимости. Делается вывод, что КЖ можно рассматривать, как достаточно надёжный показатель, оценивающий состояния больных, страдающих ишемической болезнью сердца, который может быть использован для повышения степени объективности оценки клинического состояния пациентов. Вместе с тем, выявляя медико-социальные особенности можно воздействовать на них, тем самым улучшая КЖ.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 155–159

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-155-159>

Ключевые слова: качество жизни, уровень жизни, оценка, показатели, здоровье.

ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Нагибина Ю. В.* — ассистент кафедры сестринского дела факультета ВСО и ПСР, Захарова Л. А. — ассистент кафедры сестринского дела факультета ВСО и ПСР.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nagibina80@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, ОКС — острые коронарные синдромы, СН — стенокардия напряжения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 26.07.2016

Рецензия получена 06.09.2016

Принята к публикации 13.09.2016

LIFE QUALITY, MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF CORONARY HEART DISEASE PATIENTS

Nagibina Yu. V., Zakharova L. A.

The article focuses on the review of the main parameters defining the standard and quality of life (LQ). An argument for importance provided of LQ assessment in patients with ischemic heart disease as a task of medical and social significance. A conclusion in done, that LQ can be treated as quite reliable parameter for assessment of patients condition with coronary heart disease, which can be applied for objectivity increase in clinical condition evaluation. Also, it is possible, having revealed medical and social specifics of patients, to influence them and improve LQ.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 155–159

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-155-159>

Key words: life quality, life standard, evaluation, health.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место по своей медико-социальной значимости и влиянию на общую заболеваемость, нарушение трудоспособности, инвалидизацию во всех странах мира [1, 2]. Любой вид патологии можно рассматривать и с точки зрения необходимости в медицинской помощи, и с позиции социальной значимости. В связи с этим, заболевания системы кровообращения можно причислить к болезням, являющимся главными причинами смерти и приводящим к разнообразным жизненным ограничениям [3].

Социальные исследования показали, что такие условия жизни, как материальная обеспеченность, образование, размер жилой площади, доход, питание, отсутствие вредных привычек, доступности специализированной медицинской помощи и т.д., влияют на здоровье человека [4].

Следует указать, что медико-социальные особенности рассматривают, прежде всего, поведение человека вместе с демографическими, генетическими и экологическими факторами [5].

Мужской пол является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Мужчины до 50-55 лет

более подвержены развитию стенокардии, чем женщины. Связано это с тем, что мужчины чаще курят и употребляют алкоголь, а также с особенностями гормонального фона женщин. При наступлении климакса у женщин процент заболеваемости становится примерно одинаковым. У мужчин риск ССЗ увеличивается после 45 лет, а у женщин — после 55 лет [6]. Следует также учитывать семейную предрасположенность к ССЗ. Значение наследственности в развитии коронарной болезни сердца хорошо известно: для людей, чьи родители или другие члены семьи имеют симптоматическую коронарную болезнь сердца, характерен повышенный риск развития заболевания. Увеличение относительного риска у лиц с отягощенной наследственностью может быть в 5 раз. Избыточный риск особенно высок, если развитие коронарной болезни сердца у родителей или других членов семьи произошло до 55-летнего возраста. Наследственность способствует развитию гипертонии, сахарного диабета, ожирения и, возможно, определенных структур поведения, приводящих к развитию заболевания сердца [7].

Большая часть медико-социальных особенностей связана с образом жизни. Около 60% трудоспособ-

ного населения нашей страны нуждается как минимум в диетическом и 15-20% в медикаментозном лечении, 75% случаев смерти от ИБС в мире происходят в странах с низким и средним уровнем дохода [8].

Среди работающих женщин после 55 лет, мужчин после 60 лет причинами продолжения работы после достижения пенсионного возраста назвали следующие: плохие материальные условия, желание продолжать работать, не хватало трудового стажа для получения пенсии по старости. Среди мотивов продолжения трудовой деятельности в пенсионном возрасте большое значение имеет материальная заинтересованность. Значительная доля лиц вынуждены были работать по причине плохих материальных условий (в 87,9% случаев). В качестве материальных мотивов также выступает обычно стремление иметь достаточный семейный бюджет, во многих случаях желание поддержать взрослых детей, имеющих семью [9].

Смертность от ССЗ сокращает общую продолжительность жизни населения с низким уровнем образования на 4,6 года по сравнению с населением с высшим образованием. По мнению некоторых авторов, указанные различия обусловлены тем, что лица с высшим образованием и более высоким социально-экономическим статусом семьи ведут более здоровый образ жизни, в связи с чем среди них наблюдается более низкая распространенность таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, курение и употребление алкоголя [4].

Имеется большое число эпидемиологических обследований по изучению влияния курения на заболеваемость ИБС и смертность от неё. Показано, что в среднем продолжительность жизни снижается на 20 лет, а риск внезапной смерти увеличивается в пять раз у курящих лиц. Огановым Р.Г. приводятся данные о выживаемости за 20 лет мужчин в возрасте 40-59 лет: лица, выкуривающие 20 сигарет в день и больше, как установлено, через 20 лет умерли все, а среди тех, кто не курил, умерли только 50%. Внезапная смерть среди лиц, выкуривающих в течение дня пачку сигарет и больше, наблюдается в 5 раз чаще, чем среди некурящих [9].

Об осознании серьезных социально-экономических последствий курения свидетельствует присоединение России в 2008г к Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака [10].

Связь алкоголизма с развитием ИБС и другими неинфекционными заболеваниями общеизвестна. Чрезмерное употребление алкоголя оказывает вредное действие на сердечно-сосудистую систему и другие органы и системы. У лиц, употребляющих алкоголь в значительных количествах, повышается артериальное давление (АД), возникает предрасположенность к электрической нестабильности миокарда, что ведет к аритмогенному действию, возникает поражение

почек, печени, нервной системы, меняется характер питания, что приводит к возникновению дефицита витаминов группы В. Алкоголь влияет на психические характеристики и социальный статус. Чрезмерное употребление алкоголя ведет к увеличению общей и сердечно-сосудистой смертности, в особенности, смертности от инсульта [11].

В связи с необходимостью ежедневного приема пищи и огромной ролью этого процесса в жизнедеятельности организма, важно знать и соблюдать оптимальный рацион питания. Давно замечено, что высококалорийное питание с большим содержанием в пищевом рационе животных жиров является важнейшим фактором риска атеросклероза. Такой характер питания способствует развитию ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, которые лежат в основе формирования ИБС [12].

Многочисленные эпидемиологические исследования доказали, что уровень в плазме крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности имеет положительную связь с риском развития ИБС. Истощающая характеристика нарушений липидного обмена является обязательным условием эффективной профилактики ССЗ, определяющих, по сути, прогноз жизни, трудоспособность и физическую активность в быту большинства людей преклонного возраста во всех экономически развитых странах [13].

Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений важно достигать целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. Путем активного выявления и регулярного лечения АГ можно снизить смертность от ИБС [14].

У лиц с избыточной массой тела система кровообращения работает с дополнительной нагрузкой, поскольку должна обеспечить кровоснабжение богатой кровеносными сосудами жировой ткани. В том числе, поэтому окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин является неблагоприятным фактором течения ССЗ. Люди, страдающие ИБС и перенесшие инфаркт миокарда, обязательно должны следить за массой тела, не допускать прибавления в весе, а при наличии ожирения принимать меры по снижению веса [15]. Гиподинамия или недостаточная физическая активность представляет собой важную медико-социальную особенность. Благоприятное влияние физической нагрузки объясняется снижением массы тела, АД, улучшением метаболизма глюкозы, снижением уровня атерогенных липидов. Физические упражнения являются также важным фактором вторичной профилактики ИБС, так как способствуют нормализации липидного обмена и оказывают положительное влияние на состояние коронарных артерий — задерживают прогрессирование атеросклеротического процесса и даже вызывают его обратное развитие [16].

Сахарный диабет является независимым фактором риска ССЗ как у мужчин, так и у женщин, риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при сахарном диабете в 2-5 раз превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как АГ и курение. Наличие сахарного диабета 2 типа значительно отягощает течение ИБС как в острый период инфаркта миокарда, так и в постинфарктном периоде. Тщательный контроль сахара крови, соблюдение диеты и следование рекомендациям эндокринолога значительно улучшает течение сахарного диабета и уменьшает вероятность осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых катастроф [17].

Рост психосоциального стресса сопровождается повышением уровня эмоциональной напряженности, тревожности, которая повышается после перенесенной психической травмы, при острых и хронических соматических заболеваниях и при нервно-психических заболеваниях. Таким образом, выраженность тревоги и уровень тревожности, отражающие степень неблагополучия личности, могут быть своеобразным маркером хронического психологического стресса [18].

Вместе с тем в последние годы широко изучается такой показатель, как качество жизни (КЖ), который позволяет оценивать состояние пациента не только с позиции болезни, но и в целом.

КЖ может являться важным показателем системы здравоохранения, а также мерой результатов лечения больных, поскольку оценивается не только тяжесть патологического процесса, но и то, как пациент переносит свое заболевание и оценивает оказанную ему медицинскую помощь [19].

Показатели КЖ могут использоваться не только для оценки состояния здоровья населения, эффективности деятельности организаций, дополняя такие традиционные индикаторы, как заболеваемость, смертность, но как инструмент для дополнительного анализа работы медицинских организаций [20].

Оценка КЖ, изучение его сущности, накопление о нем необходимой научной информации стало актуальной проблемой, имеющей высокую общественную и государственную значимость. Исследователи в области КЖ считают, что понятие КЖ должно включать все аспекты человеческого существования и предлагают следующую структуру КЖ, состоящую из оценки: здоровья населения, качества образования, качества природной среды, духовности [21].

Наиболее распространенной трактовкой КЖ является социологическая характеристика, выражающая качество удовлетворения материальными и культурными потребностями людей, включая качество питания, одежды, комфорт жилища, качество здравоохранения, уровень образования, качество сферы обслуживания, качество окружающей среды, уровень

досуга, удовлетворение в общении, занятиях, творческом труде. Психологическим индикатором КЖ является степень удовлетворенности разными сферами жизни и положительная согласованность с психикой, адекватностью личности [22].

Анализ научной литературы по проблеме КЖ показывает, что многообразие определений основывается на двух подходах: объективной и субъективной оценке условий существования. Различие интерпретаций понятия КЖ свидетельствует о склонности исследователей понимать под данным термином некую комплексную характеристику, интегральный показатель, характеризующий степень развития и полноту удовлетворения всего комплекса потребностей и интересов личности [23]. Считается, что понятие КЖ объединяет показатели не менее чем четырех разных, но взаимосвязанных друг с другом областей:

1. физической (физическое самочувствие — комбинация проявлений здоровья и/или болезни);
2. функциональной (функциональные возможности — способность человека осуществлять деятельность, обусловленную его потребностями, амбициями и социальной ролью);
3. эмоциональной (эмоциональное состояние двуполярной направленности с соответственно противоположными результатами в виде благополучия или дистресса);
4. социальным статусом (уровень общественной и семейной активности, включающий отношение к социальной поддержке, поддержание повседневной активности, работоспособности, семейные обязанности и отношения с членами семьи, сексуальность, коммуникация с другими людьми [24].

Понятие “КЖ, связанное со здоровьем”, позволяет дать глубокий и многоплановый анализ физиологических, психологических, эмоциональных и социальных проблем больного человека. Следовательно, КЖ, связанное со здоровьем, можно рассматривать как интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанную на его субъективном восприятии [25].

В медицинской практике понятие КЖ используется в различных целях: для оценки эффективности различных методов современной клинической медицины и реабилитационных технологий, оценки степени тяжести состояния больного и определения прогноза заболевания. КЖ является дополнительным критерием при подборе индивидуальной терапии и экспертизе трудоспособности, анализе соотношения затрат и эффективности медицинской помощи, медицинском аудите. Исследование КЖ больных с сердечно-сосудистой патологией позволяет: оценить влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного; оценить

эффективность конкретно используемого лекарственного препарата, метода лечения и лечения в целом; судить о прогнозе течения и исхода заболевания [26].

Понятие КЖ предполагает поддержание такого состояния, которое обеспечивало бы каждому члену общества, в том числе и пожилым людям, оптимальный физический, психологический и социальный комфорт, даже независимо от результатов лечения. На КЖ влияет и то, что не работающие пациенты в сравнении с лицами трудоспособного возраста имеют существенно меньшие финансовые ресурсы и социальную поддержку (о возможностях которой они к тому же ещё и могут не иметь адекватной информации или за счёт снижения мобильности лишаются способности обращения за ней). Поэтому основной задачей организаций, оказывающих медико-социальную помощь, является поддержание удовлетворительного КЖ больных, частично или полностью утративших способность к самообслуживанию, и обеспечение защиты гарантированных государством прав на медицинское и социальное обслуживание [27].

Повышение внимания к КЖ отражает тенденцию отношения общества к человеку как к целостной личности. По мнению многих исследователей, особенность и ценность идеи исследования КЖ состоит в том, что именно она открывает возможности оценки эффективности не только медицинской технологии (вмешательства), медико-социальных программ, но и функционирования здравоохранения как системы через субъективную оценку населением состояния своего здоровья и его влияния на общее КЖ [28].

Методики и опросники, используемые для оценки КЖ больных с ССЗ, разделяются на общие и специфические (т.е. специальные опросники для оценки КЖ больных стабильной ИБС, больных ИБС после острых коронарных синдромов, больных с сердечной недостаточностью) и т.д. В настоящее время “золотым стандартом” общих методик оценки КЖ больных с патологией системы кровообращения считается опросник MOS SF-36 [26]. К наиболее используемым в России общим опросникам, предназначенным для изучения КЖ относится SF-36, его преимуществом является широкая распространенность, простота проведения анкетирования и высокая валидность. Опросник SF-36 разработан в Центре изучения медицинских результатов в США в 1992г Ware JE и Sherbourne CD и соответствует минимальным психометрическим стандартам, необходимым для групповых сравнений. Он предназначен для изучения всех компонентов КЖ, в том числе связанных со здоровьем и не является специфичным для возрастных групп, определенных заболеваний или схем лечения [29].

В 1998г российскими исследователями межнационального центра исследования КЖ была создана русскоязычная версия опросника SF-36, которая обла-

дает надежными психометрическими свойствами и является приемлемой для проведения популяционных исследований КЖ в России и странах СНГ [30].

Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал, при этом каждый пункт включен только в одну шкалу: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где “100” составляет полное здоровье. Все шкалы формируют два компонента — психологический и физический, а также дают общую оценку всего КЖ. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ [31].

В течение многих лет КЖ больных стенокардией напряжения оценивали путем определения числа приступов стенокардии в сутки, количества потребляемых таблеток нитроглицерина для их купирования и показателей физической работоспособности (по результатам проб с дозированной физической нагрузкой). С 1994г создано несколько специализированных опросников для оценки КЖ при стенокардии напряжения. К ним относятся Сиэтлский опросник для стенокардии (Seattle Angina Questionnaire — SAQ), Кардиологический профиль здоровья (Cardiac Health Profile), КЖ при стенокардии (Angina Pectoris Quality of life Questionnaire-0 — APAG). На практике показаны валидность, надежность и чувствительность этих опросников [26]. Самым широко используемым и распространенным в настоящее время в мировой кардиологической практике является специализированный опросник КЖ для больных стенокардией “Сиэтлский опросник для стенокардии”, состоящий из 19 пунктов и охватывающий следующие показатели КЖ: ограничение физической активности, тяжесть стенокардии, стабильность течения стенокардии, удовлетворенность лечением, восприятие болезни и итоговый показатель КЖ. Показатели шкал опросника хорошо коррелируют с функциональным состоянием пациентов и показателями шкал других проверенных опросников, хорошо зарекомендовавших себя [32].

Изучение аспектов КЖ у больных, страдающих сердечно-сосудистой патологией, в настоящее время представляет большой научный и практический интерес для оценки эффективности проводимых диагностических, лечебных и профилактических мероприятий. Показатели КЖ, так же, как и характеристики картины заболевания, изменяются во времени в зависимости от состояния больного, что позволяет осуществлять мониторинг проводимого лечения и в случае необходимости — его коррекцию. Вместе с тем, выявляя медико-социальные особенности, можно воздействовать на них, тем самым улучшая КЖ.

Литература

- Sorokin LA, Maksimenko KN. Strategy of a coping with a stress in formation of risk of an adverse course of coronary heart disease at women. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika: elektronniy nauchniy journal* 2014; 3 (5): 11-5. Russian (Сорокин Л.А., Максименко К.Н. Стратегии совладания со стрессом в формировании риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у женщин. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электронный научный журнал 2014, 3 (5): 11-5).
- Oganov RG. Demographic tendencies in the Russian Federation: contribution of diseases of the blood circulatory system. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11: 1: 5-10. Russian (Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012, 11: 1: 5-10).
- Oganov RG. All-Russian educational event "Health of heart" large-scale preventive project. *Profilakticheskaya meditsina* 2010; 3: 3-5. Russian (Оганов Р.Г. Всероссийская образовательная акция Здоровье сердца, масштабный профилактический проект. Профилактическая медицина 2010, 3: 3-5).
- Gerasimova LI, Shuvalova NV, Tiurnikova SR. The social and economic importance of incidence and death rate from blood circulatory system diseases (the overview of literature). *Journal HealthCare of Chuvashia* 2013; 2. Russian (Герасимова Л.И., Шувалова Н.В., Тюрникова С.Р. Социально-экономическая значимость заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (обзор литературы). Здоровоохранение Чувашии 2013, 2).
- Shuvalova NV. Social aspects of incidence of blood circulatory system diseases. *Aspirantskiy vestnik of the Volga region* 2012; 5: 271-4. Russian (Шувалова Н.В. Социальные аспекты заболеваемости болезнями системы кровообращения. Аспирантский вестник Поволжья 2012, 5: 271-4).
- Moskalenko IV. Risk factors for cardiovascular disease. <http://ivmoskalenko.ru/factory-riska-razvitiya-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy.html> (11 March 2015).
- Aronson F. Naglyadnaya kardiologiya. M.: GEOTAR-Media 2011; 120. Russian (Аронсон Ф. Наглядная кардиология. М.: ГЕОТАР-Медиа 2011, 120).
- Arutunov UA. Organizational and methodical aspects of risk management of clinical diagnostic mistakes in case of dynamic supervision of patients with blood circulatory system diseases. *Problemy upravleniya zdoravookhraneniem* 2010; 60-5. Russian (Арутюнов Ю.А. Организационно-методические аспекты управления рисками клинико-диагностических ошибок при динамическом наблюдении пациентов с болезнями системы кровообращения. Проблемы управления здравоохранением 2010, 60-5).
- Lavinskaya LI, Chernykh EA, Lavinskaya TA. The social and hygienic characteristic of able-bodied population with cardiovascular pathology. *International Research Journal* 2015; 7: 32-4. Russian (Лавинская Л.И., Черных Е.А., Лавинская Т.А. Социально-гигиеническая характеристика трудоспособного населения с сердечно-сосудистой патологией. Международный научно-исследовательский журнал 2015; 7: 32-4).
- The federal law from 24 April 2008 No. 51-FZ About accession of the Russian Federation to the WHO framework convention on fight against tobacco. *Rossiyskaya gazeta* 2008; 4651. Russian (Федеральный закон от 24.04.2008 г. № 51-ФЗ О присоединении Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака. Российская газета 2008, 4651).
- Storozhakova GI, Gorbachenkova AA. Management on cardiology: Rukovodstvo po kardiologii: uchebnoe posobie 2008; 1: 672. Russian (Сторожакова Г.И., Горбаченкова А.А. Руководство по кардиологии: Учебное пособие. 2008, 1: 672).
- Kriukov NN, Nikolaevskiy EN, Polyakov VP. Coronary heart disease (modern aspects of clinic, diagnostics, treatment, prophylaxis, medical aftertreatment, examination). *Monograph. Samara* 2010; 651. Russian (Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). Монография. Самара 2010, 651).
- Komissarenko IA. Correction of a dyslipidemia in practice of the therapist: method. management: for therapists, gastroenterologists, cardiologists, students of advanced training, graduate students and students of medical institutes. *Moscow: Prima Print*. 2014; 64. Russian (Комиссаренко И.А. Коррекция дислипидемии в практике терапевта: метод. руководство: для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, слушателей курсов повышения квалификации, аспирантов и студентов ст. курсов мед. институтов. Москва: Прима Принт. 2014, 64).
- Adonina L. School of a hypertension. Principles of treatment of arterial hypertension. <http://medpnz.ru/page.php?id=324> (24 February 2009).
- Chukaeva II, Orlova NV, Kislyak OA, et al. Schools of health for patients with cardiovascular diseases. Education guidance. M.: GOU VPO RGMU 2011; 149. Russian (Чукаева И.И., Орлова Н.В., Кисляк О.А., и др. Школы здоровья для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ 2011, 149).
- Gaydarov LF, Lazareva GU, Leonkin VV, et al. The reference book on rehabilitation after diseases. EKSMO 2008. Russian (Гайдаров Л.Ф., Лазарева Г.Ю., Леонкин В.В., и др. Справочник по реабилитации после заболеваний. ЭКСМО 2008, 104).
- Tregubenko EV, Klimkin AS. The course of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. ID Akademizdat. 2015; 7: 26-9. Russian (Трегубенко Е.В., Климкин А.С. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. ИД Академиздат. 2015, 7: 26-9).
- Ibatov AD. The impact of anxiety disorders on the course of coronary heart disease. *Russian Medical Journal* 2007; 20: 1443-9. Russian (Ибатов А.Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца. Русский медицинский журнал 2007, 20: 1443-9).
- Macko RF. Adaptive physical activity improves mobility function and quality of life in chronic hemiparesis. *Res. Dev.* 2008; 45: 2: 323-28.
- Belousov DU. The quality of life connected with health of children: review of literature. *Good clinical practice* 2008; 2: 28-38. Russian (Белоусов Д.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы. Качественная клиническая практика 2008, 2: 28-38).
- Baranov AA, Albitskiy VU, Vinyarskaya IV. Studying of quality of life in pediatrics. *Sotsialnaya pediatriya* 2010; 10. Russian (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. Социальная педиатрия 2010, 10).
- Rubanova EU. Theoretical aspects of quality of life in the context of health psychology. *Electronic scientific journal Scientists notes PNU* 2014; 5: 3: 108-15. Russian (Рубанова Е.Ю. Теоретические аспекты качества жизни в контексте психологии здоровья. Электронное научное издание Ученые заметки ТОГУ 2014, 5: 3: 108-15).
- Kovalenko SN. The quality of life of patients with hospital infection: a guide for physicians — infectious diseases and clinical psychologists. Spb. 2010; 152. Russian (Коваленко С.Н. Качество жизни больных инфекционного стационара: Рук. для врачей — инфекционистов и клин. психологов. СПб. 2010, 152).
- Petrov AV. The age aspect of the quality of life in women with type 2 diabetes. *Klinicheskaya gerontologiya* 2010; 5/6: 22-6. Russian (Петров А.В. Возрастной аспект качества жизни у женщин с сахарным диабетом типа 2. Клиническая геронтология 2010, 5/6: 22-6).
- Nenarokomov AU, Speranskiy DL, Arevshatov EV, et al. The modern concept of quality of life research in oncology. *Fundamental research* 2012; 20-2. Russian (Ненарокомов А.Ю., Сперанский Д.Л., Аревшатов Э.В. и др. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии. Фундаментальные исследования 2012, 20-2).
- Pogosova NV, Baychorov IH, Iufereva UM, et al. The quality of life of patients with cardiovascular disease: current status of the problem. *Kardiologiya* 2010; 4: 66-12. Russian (Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Юферева Ю.М. и др. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы. Кардиология 2010, 4: 66-12).
- Malykhin FT. The quality of life caused by a state of health of persons of advanced and senile age (the review of literature). *Good clinical practice* 2011; 1: 11-18. Russian (Малыхин Ф.Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы). Качественная клиническая практика 2011, 1: 11-18).
- Protsenko AS, Abishev RE. Current trends of an efficiency evaluation of medical care through criterion of quality of life. *Sovremennaya meditsina: aktualnye voprosy: The collection of articles on materials LI international scientific and practical conference. Novosibirsk: Sibac* 2012. Russian (Проценко А.С., Абишев Р.Э. Современные тенденции оценки эффективности медицинской помощи через критерий качества жизни. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. V междунар. науч.-практ. конф. Новосибирск: СибАК 2012).
- Demin AV, Moroz TP, Volova AA. Age features of quality of life at women of 60-79 years. *Molodoy ucheniy* 2014; 20: 55-7. Russian (Демин А.В., Мороз Т.П., Волова А.А. Возрастные особенности качества жизни у женщин 60-79 лет. Молодой ученый 2014, 20: 55-7).
- Demin AV. Features of quality of life at men of 65-89 years depending on postural stability and instability. *Molodoy ucheniy* 2011; 9: 241-4. Russian (Демин А.В. Особенности качества жизни у мужчин 65-89 лет в зависимости от постральной стабильности и нестабильности. Молодой ученый 2011, 9: 241-4).
- Danilov AN. Monitoring the quality of life of the population using a questionnaire sf-36 as a leading indicator predicting the epidemiological situation of tuberculosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2015; 8: 3-15. Russian (Данилов А.Н. Мониторинг качества жизни населения с помощью опросника sf-36 как опережающий индикатор прогнозирования эпидемиологической обстановки по туберкулезу. Вестник современной клинической медицины 2015, 8: 3-15).
- Minakov EV, Kudashova EA. Quality of life of patients with coronary heart disease and alarming and depressive disorders. *Nauchno-meditsinskiy vestnik central Chernozem region* 2008; 32: 59-62. Russian (Минаков Э.В., Кудашова Е.А. Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца и тревожно-депрессивными расстройствами. Научно-медицинский вестник центрального Черноземья 2008, 32: 59-62).

СОВРЕМЕННЫЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПОНИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кремнева Л. В.¹, Суплютов С. Н.¹, Шалаев С. В.²

При использовании высокочувствительных методов определения тропонинов (hs-cTn) повышение последних более нижнего предела определения выявляется у большинства, в том числе более 99-ой перцентили — у 10-15% больных стабильной стенокардией. Степень повышения hs-cTn соотносится с тяжестью поражения коронарных артерий и выраженностью ишемии миокарда. Повышенные уровни hs-cTn ассоциированы с увеличенным риском общей, сердечной смертности, а также госпитализаций в связи с хронической сердечной недостаточностью.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 160–164
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-160-164>

Ключевые слова: стабильная стенокардия, высокочувствительные тропониновые тесты, ишемия миокарда, прогноз.

ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия.

Кремнева Л. В.* — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, Суплютов С. Н. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой

клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, Шалаев С. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 Kremnevalv01@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НПО — нижний предел определения, СД — сахарный диабет, СтСт — стабильная стенокардия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, hs-cTn — высокочувствительные тропонины, ls-cTn тесты — низко чувствительные тропониновые тесты, ms-cTn тесты — умеренно чувствительные тропониновые тесты, Tn — тропонины, us-cTn тесты — ультрачувствительные тропониновые тесты.

Рукопись получена 10.04.2016

Рецензия получена 23.05.2016

Принята к публикации 30.05.2016

MODERN HIGH-SENSITIVE TROPONIN DIAGNOSTIC METHODS IN ASSESSMENT OF MYOCARDIAL ISCHEMIA AND PROGNOSTICAL VALUE FOR CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

Kremneva L. V.¹, Suplotov S. N.¹, Shalaev S. V.²

While using the highly sensitive tests of troponins (hs-cTn), increased levels above the lower limit can be found in most of patients, and levels more than 99th percentile — in about 10-15% patients with stable angina. The grade of hs-cTn increase correlates with severity of coronary lesion and level of myocardial ischemia. Elevated levels of hs-cTn are associated with increased risk of general and cardiovascular mortality, as hospitalizations due to chronic heart failure.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 160–164
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-160-164>

Key words: stable angina, high-sensitive troponin tests, myocardial ischemia, prognosis.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Тропониновые тесты были внедрены в клиническую практику в 80-е годы прошедшего столетия и до настоящего времени используются для диагностики инфаркта миокарда (ИМ). Считают, что при гибели кардиомиоцитов происходит разрушение тропомиозиновых комплексов и поступление тропонинов (Tn) в периферический кровоток.

Tn содержатся в кардиомиоцитах преимущественно в структурно-организованной форме (связаны с миофиламентами сократительного аппарата клетки) и лишь небольшое их количество находится в цитоплазме в свободном виде — до 7% от общего содержания Tn [1]. Тропониновый комплекс состоит из трех компонентов — TnT, TnI, TnC и участвует в обеспечении сократительной функции кардиомиоцитов. К кардиоспецифичным маркерам некроза относят только

TnT и TnI, так как по аминокислотной последовательности TnC, содержащийся в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, идентичен. Содержание TnT в кардиомиоцитах примерно в 2 раза больше, чем TnI [2].

Тот факт, что выявление в кровотоке Tn длительное время расценивалось преимущественно как признак некроза миокарда, был связан с использованием в клинической практике низкочувствительных методов определения Tn. Эти методы позволяли выявить лишь достаточно большие зоны некроза сердечной мышцы, часть мелкоочаговых ИМ оставались не диагностированными. Эти методы не обнаруживали наличие Tn в кровотоке у больных стабильной стенокардией (СтСт) и у здоровых лиц.

Ситуация существенно изменилась с появлением новых высокочувствительных и ультрачувствитель-

ных Tn тестов. Сегодня, в зависимости от степени чувствительности лабораторных методов определения, Tn тесты делят на 4 группы: низкочувствительные (ls-cTn) (способны выявлять лишь достаточно высокое содержание Tn в крови), умеренно чувствительные (ms-cTn), высокочувствительные (hs-cTn) и ультрочувствительные (us-cTn) [3]. Hs-cTn методы способны выявлять очень низкие концентрации Tn в крови — 2-5 нг/л, us-cTn — до 0,01 нг/л. Использование hs-cTn методов в клинической практике способствовало формированию представлений о “нормальном уровне” Tn. За нормальный уровень Tn принимают уровень, соответствующий 99-ой перцентили. 99-я перцентиль или верхний предел нормы — это уровень, при котором 99 из 100 лиц популяции будут иметь истинно отрицательный результат и только один из 100 — ложно-положительный результат. Ms-cTn тесты определяют содержание Tn крови, находящегося выше 99-ой перцентили, hs-cTn тесты — ниже уровня 99-ой перцентили [4]. Уровень, соответствующий 99-ой перцентили, для диагностических тестов разных производителей колеблется от 8 до 20 нг/л [5, 6]. Нижний предел определения (НПО) для us-cTn тестов различных производителей составляет 0,01-0,2 нг/л [3].

При использовании hs-cTn методов у больных, поступающих в приемные отделения стационаров в связи с острыми болями в грудной клетке, обнаружено, что у части пациентов без признаков ИМ выявляются повышенные уровни Tn в крови. Так, в исследовании Javed U, et al. (2009) [7] повышенный уровень hs-cTnI имели 23,8% лиц среди 2944 обследованных пациентов, поступивших в стационар с подозрением на ОКС. ИМ диагностирован только у 29,5% от числа больных с повышенным уровнем hs-cTnI, у остальных повышение hs-cTnI не было связано с ИМ.

Аналогичные данные получены в крупном исследовании Mueller M, et al. (2013) [8]. При обследовании 3327 пациентов, обратившихся в стационар по поводу острых болей в грудной клетке, острый коронарный синдром (ОКС) диагностирован только у 11% больных, у 13,5% лиц имелось повышение уровня hs-cTnT, не связанное с ОКС.

В дальнейшем было обнаружено, что повышенные уровни hs-cTn выявляются не только у больных с ИМ, но небольшое повышение Tn может быть обнаружено у части лиц со СтСт, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также при сахарном диабете (СД), хронической почечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии и другой патологии [9-13]. Считают, что причиной небольшого повышения hs-cTn у таких пациентов являются микроповреждения миокарда [14].

При обследовании больных СтСт с применением высокочувствительных методов выявления Tn обнаружено, что повышение hs-cTn более НПО имеется

у преобладающего числа, а более 99-ой перцентили (диагностически значимого уровня для ИМ) — у части лиц.

Были проведены исследования по оценке взаимосвязи уровня hs-cTn и тяжести поражения коронарного русла у больных хронической ИБС.

В исследовании Ndrepepa G, et al. (2011) [15] больным со СтСт проводили коронарографию и измеряли уровни hs-cTnT. Выявлено, что при односудистом поражении коронарного русла доля лиц с уровнем hs-cTn, превышавшем 99-ю перцентиль (более 14 нг/л), составила 17,7%, при двухсудистом — 25,1%, при многосудистом — 35,5%.

В работе Ucar H, et al. (2013) [16] оценена взаимосвязь между уровнями hs-cTnT и тяжестью поражения коронарных артерий по индексу SYNTAX. У 411 больных СтСт без признаков ХСН в возрасте $62 \pm 9,9$ лет измерены уровни hs-cTnT в крови. Всем пациентам выполнена коронарография, тяжесть поражения коронарного русла оценена по индексу SYNTAX. Медиана индекса SYNTAX у всех пациентов составила 10,3 балла. В зависимости от уровня hs-cTnT всех больных поделили на 2 группы: 1 группа — больные с уровнем hs-cTnT $< 9,5$ нг/л, 2 группа — пациенты с уровнем hs-cTnT $\geq 9,5$ нг/л. Выявлено, что больные с уровнем hs-cTnT $\geq 9,5$ нг/л в сравнении с пациентами 1 группы были старше, чаще имели артериальную гипертонию, СД, у них были выше уровни креатинина, высокочувствительного С-реактивного белка и гликемии, индекса SYNTAX (17 против 6 баллов). При многофакторном регрессионном анализе обнаружена тесная взаимосвязь между уровнями hs-cTnT и индексом SYNTAX ($r=0,661$, $P<0,001$), СД ($r=0,107$, $P<0,031$). Проведенный ROC — анализ показал, что значением hs-cTnT, ассоциированным с высоким индексом SYNTAX, является уровень 9,6 нг/л с чувствительностью 78,5% и специфичностью 77,8%. Кроме hs-cTnT предикторами высокого индекса SYNTAX являлись возраст, СД, повышенный уровень креатинина и гликемии. В целом, в исследовании Ucar H, et al. (2013) [16] показано, что уровень hs-cTnT $\geq 9,6$ нг/л у больных СтСт отражает тяжелое поражение коронарных артерий (медиана индекса SYNTAX — 17 баллов) и, вероятно, является показанием к проведению коронарографии и, возможно, чрескожного коронарного вмешательства.

Взаимосвязь между тяжестью поражения коронарных артерий и уровнями hs-cTnT у больных СтСт оценена в исследовании Korosoglou G, et al. (2011) [17]. 128 больным СтСт проведена компьютерная ангиография коронарных артерий и измерен уровень hs-cTnT. 99-я перцентиль для hs-cTnT составлял 14 нг/л. При компьютерной ангиографии коронарных артерий оценивали выраженность стенозов, свойства бляшек: мягкие, некальцинированные, кальцинированные, смешанные, степень кальцификации арте-

рий, объем некальцинированных бляшек, ремоделирование артерий в зонах некальцинированных бляшек. Повышенные уровни hs-cTnT выявлены у 22,6% пациентов. При неизмененных коронарных артериях уровень hs-cTnT составил $8,3 \pm 2,6$ нг/л, при кальцинированных стенозах — $8,8 \pm 3,0$ нг/л, при некальцинированных поражениях — $12,6 \pm 5,2$ нг/л. Самые высокие значения hs-cTnT ($26,3 \pm 6,5$ нг/л) зарегистрированы у пациентов с ремоделированными некальцинированными коронарными сосудами. Авторы исследования считают, что повышенные уровни hs-cTnT у больных СтСт отражают существование уязвимых коронарных поражений в виде некальцинированных бляшек в ремоделированных сосудах, наличие которых ассоциировано с высоким риском развития ОКС.

Итак, согласно результатам представленных исследований, при использовании современных высокочувствительных методов определения Tn последние выявляются у преобладающего числа больных СтСт, у небольшой доли пациентов (11-15%) с хронической ИБС без признаков ХСН обнаруживают повышение Tn, превышающее 99-ю процентиль. Степень повышения Tn соотносится с тяжестью поражения коронарных артерий. Для hs-cTnT установлен конкретный уровень, ассоциированный с тяжелым поражением коронарного русла — $\geq 9,6$ нг/л. Поэтому при определении показаний к проведению коронарографии у больных хронической ИБС следует учитывать уровень hs-cTnT в крови. Повышение hs-cTnT $\geq 9,6$ нг/л следует рассматривать как дополнительный критерий, свидетельствующий в пользу проведения коронарографии и, возможно, чрескожных коронарных вмешательств. При уровне hs-cTnT ≥ 26 нг/л у больных СтСт можно ожидать наличия уязвимых бляшек в коронарном русле, являющихся патоморфологической основой развития ОКС. В случае стандартизации современных высокочувствительных тестов определения TnI уровни, соответствующие вышеуказанным клиническим ситуациям, вероятно, будут определены и для TnI. Идентификация больных с уязвимыми коронарными поражениями по биохимическим показателям крови среди всех пациентов СтСт чрезвычайно важна для клинической практики, т.к. будет нацеливать врачей на более тщательное наблюдение и лечение таких лиц, что, возможно, позволит снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Другое направление исследований с использованием высокочувствительных методов определения Tn у больных СтСт связано с оценкой возможности применения hs-cTnT тестов как маркеров ишемии миокарда.

В исследовании Shah AS, et al. (2012) [18] 98 больным со СтСт в возрасте 62 ± 7 лет измеряли уровни us-cTnI в крови и проводили суточное мониториро-

вание ЭКГ. Использовали us-cTnI тесты Singlex Erenna System, для которых 99-я процентиль составляла 10,1 нг/л, а НПО — 0,4 нг/л. Среднее значение us-cTnI в крови у обследованных лиц составило 6,1 нг/л. Повышение уровня us-cTnI (более 99-ой процентили) зарегистрировано у 15% пациентов. Выявлено, что у больных, имевших эпизоды ишемии миокарда, в сравнении с пациентами без признаков ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, уровни us-cTnI были существенно выше — $16,1 \pm 23,0$ нг/л и $5,1 \pm 7,9$ нг/л, соответственно. У пациентов с выраженными эпизодами депрессии сегмента ST и их большей продолжительностью за 24 часа зарегистрированы более высокие уровни us-cTnI. Авторы исследования пришли к выводу о том, что уровень us-cTnI отражает степень тяжести ишемии миокарда у больных СтСт.

Ahmed W, et al. (2013) [19] исследована взаимосвязь между уровнем hs-cTnT и перфузией миокарда, оцениваемой по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, а также состоянием коронарных артерий по данным коронарографии. Исследования проведены у 138 больных СтСт (средний возраст 54 ± 11 лет). Выявлено, что у больных с нарушениями перфузии миокарда уровень hs-cTnT был значимо выше в сравнении с пациентами, не имевшими нарушений перфузии миокарда — 9,4 и 4,9 нг/л, соответственно. При этом, чувствительность hs-cTnT методов в выявлении нарушений миокардиальной перфузии составляла 80-90%, а отрицательное предиктивное значение — 96%. Уровни hs-cTnT были взаимосвязаны также со степенью тяжести поражения коронарных артерий. На основании полученных результатов авторы считают, что уровень повышения hs-cTnT отражает выраженность коронарного атеросклероза и степень нарушения перфузии миокарда.

Повышение hs-cTnI в крови при дозированных нагрузочных тестах у больных СтСт зарегистрировано в работе Sabatine MS, et al. (2009) [20]. У больных измеряли уровни hs-cTnI в крови исходно и через 4 часа после нагрузочного теста. У тех пациентов, у которых при нагрузочном тесте ишемия миокарда не была индуцирована, уровни hs-cTnI спустя 4 часа не изменились. При легкой ишемии миокарда, индуцированной нагрузочным тестом, наблюдали повышение hs-cTnI на 1,4 нг/л (на 24%) ($P < 0,002$), при умеренной и тяжелой ишемии миокарда степень повышения hs-cTnI была более выраженной — на 2,1 нг/л (на 40%) ($P < 0,0006$). Авторы считают, что степень повышения hs-cTnI соотносится с тяжестью ишемии миокарда, вызванной нагрузочным тестом.

Повышение hs-cTnT при дозированных нагрузочных тестах у больных СтСт наблюдали также в исследовании ACE (Akershus Cardiac Examination Study) [21]. Исследования проведены у 198 пациентов, среди

которых были здоровые лица и больные со СтСт. Уровни hs-cTnT в крови измеряли исходно, сразу после теста, а также спустя 1,5 и 4,5 часа. Обнаружено, что больные со СтСт имели более высокие исходные уровни hs-cTnT, чем здоровые лица — медиана 8,4 (интерквартильный интервал 4,2-11,4) и медиана 4,8 (интерквартильный интервал 3,0-8,2) нг/л, соответственно, ($P < 0,05$). У больных с индуцированной нагрузочным тестом ишемией миокарда наблюдали значимое повышение hs-cTnT через 1,5 часа после теста в сравнении с исходным уровнем.

Механизм повышения Tn в крови при ишемии миокарда объясняют увеличением проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов. При нетяжелой ишемии миокарда в кровоток попадает преимущественно cTnT, содержащийся в цитозольном пуле клеток, не связанный с миофиламентами кардиомиоцитов. Hs-cTnT-методы способны выявлять это небольшое повышение Tn в крови. Цитозольный пул составляет около 7% от общего содержания Tn в кардиомиоците [1]. Поэтому высвобождение Tn из цитозольного пула кардиомиоцитов в кровоток сопровождается лишь небольшим повышением его уровня в крови. Более тяжелые и продолжительные эпизоды ишемии миокарда обуславливают выход в кровоток Tn из структурного пула, связанного с миофиламентами, что отражает процесс гибели кардиомиоцитов (Jaffe AS, et al. 2012) [22].

Повышение hs-cTn в крови у больных СтСт не только отражает тяжесть миокардиальной ишемии, но и последующий неблагоприятный прогноз заболевания.

В крупном исследовании Omland T, et al. (2009) [23], включавшем 3679 больных со СтСт, уровни hs-cTnT выше 99-ой перцентили зарегистрированы у 11,1%, выше НПО — у 97,7% пациентов. Больных наблюдали на протяжении 5 лет и регистрировали случаи смерти, нефатального ИМ, повторные госпитализации. После поправок на другие неблагоприятные прогностические факторы выявлена тесная взаимосвязь между натуральным логарифмом уровней hs-cTn и случаями смерти, а также повторными госпитализациями, но не случаями ИМ. Указанная взаимосвязь зарегистрирована как у больных с уровнями hs-cTnT выше 99-ой перцентили, так и ниже таковой. Поэтому любое повышение hs-cTnT у больных СтСт является прогностически неблагоприятным.

Аналогичные данные получены в исследовании Omland T, et al. (2013) [24]. Исходные уровни hs-cTnI определены у 3623 больных СтСт в возрасте $64 \pm 8,2$ лет. До включения в исследование 56% больных перенесли ИМ, 45% — ЧКВ, 36% — коронарное шунтирование. Уровни hs-cTnI выше 99-ой перцентили выявлены у 11% лиц. На протяжении 5 лет наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события

зарегистрированы у 412 пациентов: случаев сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций в связи с ХСН было 203, нефатальных ИМ — 209. Установлена взаимосвязь повышенных уровней hs-cTnI со случаями сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций в связи с ХСН. Взаимосвязи повышенных уровней hs-cTnI со случаями ИМ не обнаружено. Авторы пришли к выводу о том, что повышение hs-cTnI прогностически неблагоприятно, а hs-cTnI — дополнительный маркер, свидетельствующий о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе, независимый от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Shah AS, et al. (2015) и Melki D, et al. (2015) [25, 26] обращают внимание на тот факт, что даже незначительное повышение hs-cTn (в нормальном диапазоне значений) отражает неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. При этом чем выше уровни hs-cTn, тем более неблагоприятен прогноз.

В исследовании Shah AS, et al. (2015) [25] показано, что среди пациентов с исходными уровнями hs-cTnI > 5 нг/л (использован hs-cTnI фирмы Abbot, для которого НПО составляет 1,2 нг/л, а 99-я перцентиль — 16 нг/л для женщин и 34 нг/л для мужчин) частота случаев сердечной смерти и нефатального ИМ на протяжении последующего года наблюдения составила 3,3%, в то время как среди лиц с уровнями hs-cTnI < 5 нг/л — только 0,6%.

По данным Шведского регистра [26], риск общей смертности значимо возрастает уже при значениях hs-cTnT 12-13 нг/л (99-я перцентиль для hs-cTnT — 14 нг/л). При наблюдении пациентов на протяжении 4 лет выявлено, что чем больше были исходные уровни hs-cTnT, тем выше показатели общей смертности.

Оценке прогностического значения повышенных уровней hs-cTnT было также посвящено исследование Beatty AL, et al. (2013) [27]. У 984 больных СтСт определены уровни hs-cTnT, проведены эхокардиография и проба с дозированной физической нагрузкой. Уровни hs-cTnT более НПО выявлены у 80,7% лиц. Обнаружена взаимосвязь уровней hs-cTnT и тяжестью индуцированной нагрузкой ишемии миокарда, выраженностью снижения фракции выброса левого желудочка, диастолической дисфункцией миокарда, функцией левого предсердия, толерантностью к физической нагрузке. На протяжении последующих 8 лет наблюдения сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы у 32,2% пациентов. С учетом поправок на традиционные факторы риска, а также уровни Nt-proBNP (аминотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) и высокочувствительного С-реактивного белка установлено, что каждое удвоение уровня hs-cTnT повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 37%. Beatty AL, et al. (2013) считают, что повышенные уровни hs-cTnT

у больных СтСт отражают имеющиеся нарушения структуры и функции миокарда, служат предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Авторы предлагают рассматривать повышенный уровень hs-cTnT как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

Аналогичные данные получены в исследовании Koenig W, et al. (2012) [28]. Уровни hs-cTnT измерены у 1050 больных со СтСт в возрасте от 30 до 70 лет. Медиана hs-cTnT составила 10,9 (интерквартильный интервал 5,1-18,9) нг/л. На протяжении последующих 8 лет наблюдения у 150 (14,3%) пациентов зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Выявлено, что повышенные уровни hs-cTnT были ассоциированы с более старшим возрастом, наличием артериальной гипертензии, СД, более высоким функциональным классом стенокардии, некоторыми факторами риска ИБС, а также служат предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза.

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют, что повышение hs-cTnT более НПО имеется у 80-97%, в том числе более 99-ой процентиля — у 11-15% больных СтСт. Повышенные уровни hs-cTnT ассоциированы с более выраженным поражением коронарных артерий, наличием уязвимых коронарных поражений, а также с большей степенью тяжести миокардиальной ишемии. Повышение hs-cTnT при ишемии миокарда, индуцированной дозированной физической нагрузкой, у больных СтСт позволяет рассматривать данный лабораторный показатель как маркер ишемии миокарда, отражающий ее выраженность. Повышенные уровни hs-cTnT у больных СтСт свидетельствуют о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе: повышенном риске госпитализаций в связи с ХСН, сердечной и общей смертности. При этом даже незначительное повышение hs-cTnT (в диапазоне более НПО, но ниже 99-ой процентиля) ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности.

Литература

- Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs non-coronary disease. *Eur Heart J* 2010; 32: 404-11.
- Wu AHB, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur J Cardiol* 1998; 19: 25-9.
- IFCC. Analytical characteristics of commercial and research cardiac troponin I and T assays declared by the manufacturer. 2012. Available from IFCC Troponin Tables ng/l Update December 2012. pdf. Accessed on 23 May, 2014.
- Apple FS, Collinson PO. IFCC Task Force on Clinical Application of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2011; 58: 54-61.
- Lippi G, Montagnana M, Aloe R, Cervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the Scylla and Charybdis. *Adv Clin Chem* 2012; 58: 1-29.
- de Lemos J.A. Increasingly sensitive Assay for Cardiac Troponins. *JAMA* 2013; 309 (21): 2262-9.
- Javed U, Aftab W, Ambrose JA, et al. Frequency of elevated troponin and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 9-13.
- Mueller M, Vafaie M, Biener M. Cardiac troponin T. *Circ J* 2013; 77 (7): 1653-61.
- Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011; 97: 823-31.
- Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Lianes J, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J* 2012; 163(6): 1002-10.
- Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, et al. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(5): 484-9.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International. Suppl.* 2013; 3: 1-150.
- Jankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1836-44.
- Masson S, Latini R, Mureddu GF, et al. High — sensitivity cardiac troponin T for detection on subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals. *J Intern Med* 2013; 273(3): 306-17.
- Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, et al. High - sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(5): 639-43.
- Ucar H, Gur M, Seker T, et al. High -Sensitivity Cardiac Troponin T is Associated with SYNTAX Score and Diabetes Mellitus in Patients with stable Coronary Artery Disease. *J Clin Exp Cardiol* 2013; 4: 263.
- Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insights from CT angiography *Heart* 2011; 97: 823-31.
- Shah AS, Langrish SP, Li X, et al. Cardiac troponin reflect silent myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: E 1415.
- Ahmed W, Schlett CL, Uthamalingam S, et al. Single Resting hsTnT Level Predicts Abnormal Myocardial Stress Test in Acute Chest Pain Patients With Normal Initial Standard Troponin. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(1): 72-82.
- Sabatine MS, Morrow DA, deLemos JA, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30(2): 162-9.
- Royland R, Kravdal G, Hoiseeth AD, et al. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 Study. *Clin Sci* 2012; 122(12): 599-606.
- Jaffe AS, Wu AHB. Troponin Release-Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clinical chemistry* 2012; 58: 1148-50.
- Ormland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2538-47.
- Ormland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(12): 1240-9.
- Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndromes: a cohort study. *Lancet* 2015; Oct 7.
- Melki D, Lugnegard J, Alfredsson J, et al. Implication of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: data from the SWEDEHEART registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1655-64.
- Beatty AL, Ku IA, Christenson RH, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173(9): 763-9.
- Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, et al. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up. *Clin Chemistry* 2012; 58(8): 1215-24.

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

Рег. уд. N ГСР-000836/10
Векнама-[illegible]

АО «Сбербанк России», 115054, Москва, Пятницкая ул., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.sber.ru



SERVIER



24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат.
Теперь 1 капсула в день



Регистрационное удостоверение: ЛП-003410 от 13.01.2016.

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** «Предуктал» ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). «Предуктал» ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.*** БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неутонченной частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки м фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки м фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.
АО «Сервье»: 115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01.



РЕКЛАМА