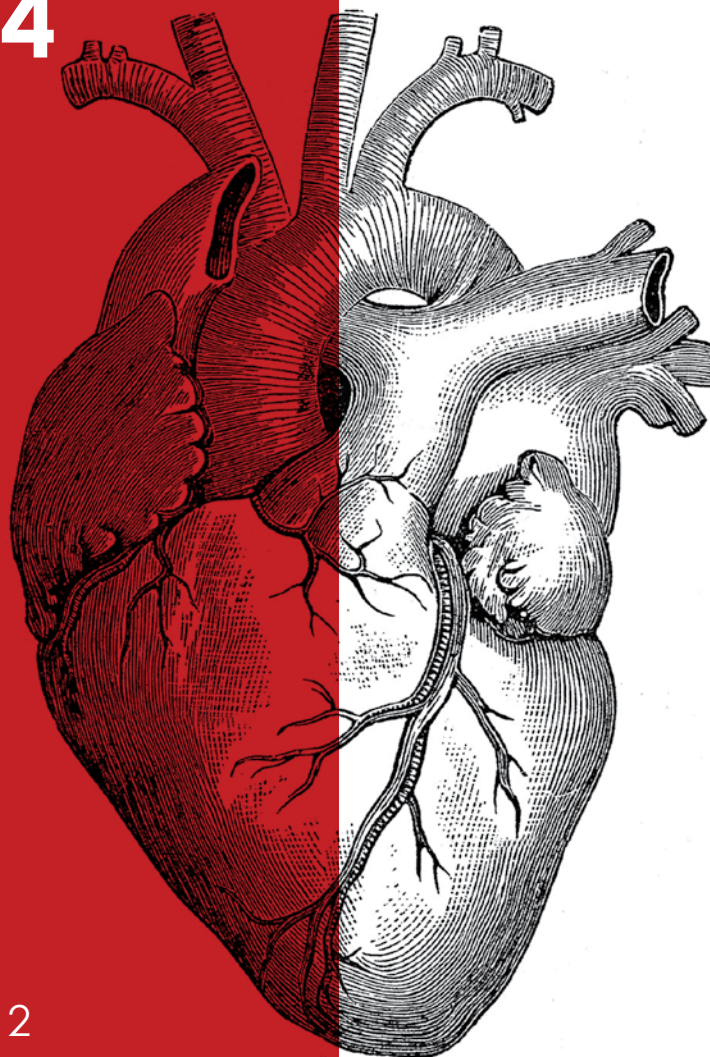


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

26

ТОМ 20
2024

КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ № 2

Место гипо-гипероксических тренировок в протоколах комплексного лечения и реабилитации пациентов с полиорганным метаболическим синдромом

14

Оценка клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у гериатрических пациентов с фибрилляцией предсердий

28

Предиктивная ценность квартилей высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

OXYTERRA

АППАРАТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ, ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ
И НОРМОКСИЧЕСКИХ ГАЗОВЫХ СМЕСЕЙ

ТЕХНОЛОГИЯ ОЗДОРОВЛЕНИЯ И ОМОЛОЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА

ОБНОВЛЕННЫЕ МОДИФИКАЦИИ АППАРАТА ДЛЯ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Версии аппарата OXYTERRA с кардиологическим и спирометрическим модулями для всестороннего подхода к лечению и восстановлению пациентов



BASIC



CARDIO



SPORT



PRO

ПРОФИЛАКТИКА

- преждевременное старение
- тревожность, нарушение сна и бессонница
- нейродегенеративные заболевания

ТЕРАПИЯ

- метаболический синдром
- митохондриальная дисфункция
- синдром хронической усталости

РЕАБИЛИТАЦИЯ

- сердечно-сосудистые заболевания
- ХОБЛ, COVID-19
- посттравматическое стрессовое расстройство



RU СДЕЛАНО
В РОССИИ

Реклама

+7 (495) 260-26-30

info@oxyterra.ru

www.oxyterra.ru

Производитель ООО «ОКСИТЕРРА».

Регистрационное удостоверение
№ РНЗ 2023/21861 от 29.12.23.

Сертификат соответствия № РОСС RU.ПБ
44.Н16480.

Москва, ул. Правды, 24/3.

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 26.
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Главный научный редактор направления
«Кардиология и ангиология»**
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, д.м.н., проф.

**Руководитель проекта
«Кардиология и ангиология»**
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 26.
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Chief Scientific Editor of the Field
of 'Cardiology and Angiology'**
O.Sh. OYNOTKINOVA, PhD, Prof.

**Advertising Manager
'Cardiology and Angiology'**
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМИРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

Неврология и психиатрия
Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, Ye.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

Neurology and Psychiatry
Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 15 500 экз. Выходит 4 раза в год.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Print run of 15 500 copies. Published 4 times a year.

Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

В.Н. ЛАРИНА, Е.В. ФЕДОРОВА, В.И. ЛУНЕВ,
Е.Н. ШЕРЕГОВА, О.В. КЛАДОВИКОВА
Приверженность лечению амбулаторных пациентов
кардиологического профиля 6

О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, А.А. ЕРШОВ
Комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых
показателей и митохондриальной дисфункции
при метаболическом синдроме методом
гипо-гипероксических тренировок 14

К.А. АМИР-ЗАДЕ, В.М. ДЕЛЯГИН
Нарушения вегетативной регуляции у детей
с оперированной коарктацией аорты 24

Проспективные исследования

М.С. ЧЕРНЯЕВА, М.А. РОЖКОВА, А.П. КОНДРАХИН,
А.А. ПОГОДИНА, И.Н. МАХМУДОВ,
Д.А. АЛИСУЛТАНОВ, Л.А. ЕГОРОВА,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Н.В. ЛОМАКИН, Д.А. СЫЧЕВ
Частота встречаемости и структура клинически значимых
небольших кровотечений на фоне приема прямых
оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет
и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий 28

Ретроспективные исследования

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.И. КОЧЕТКОВ, Ю.С. БЕЛОЗЕРСКИХ
Предиктивная ценность квартилей высокочувствительного
С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью с сохраненной фракцией выброса
в течение года с момента госпитализации 40

Н.П. КИРИЛЕНКО, И.А. ЖМАКИН, Н.Н. ИЛЬИНА
Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности:
клинические рекомендации и практические реалии 48

Лекции для врачей

И.Н. ПОСОХОВ, Е.А. ПРАСКУРНИЧИЙ, О.И. МОРОЗОВА
Оценка функции протезированных клапанов
в современной клинической практике 54

Contents

Clinical Studies

V.N. LARINA, Ye.V. FEDOROVA, V.I. LUNEV,
Ye.N. SHEREGOVA, O.V. KLADOVIKOVA
Adherence to Treatment of Cardiology
Outpatients

O.Sh. OYNOTKINOVA, S.T. MATSKEPLISHVILI,
O.M. MASLENNIKOVA, A.A. YERSHOV
Comprehensive Approaches to the Correction
of Cardiovascular Parameters and Mitochondrial
Dysfunction in Metabolic Syndrome by the Method
of Hypoxic-Hyperoxic Training

K.A. AMIR-ZADE, V.M. DELYAGIN
Disorders of Autonomic Regulation in Children
with Operated Coarctation of the Aorta

Prospective Studies

M.S. CHERNYAIEVA, M.A. ROZHKOVA, A.P. KONDRACHIN,
A.A. POGODINA, I.N. MAKHMUDOV,
D.A. ALISULTANOV, L.A. YEGOROVA,
O.M. MASLENNIKOVA, N.V. LOMAKIN, D.A. SYCHEV
Frequency and Structure of Clinically Relevant Non-Major
Bleeding During Direct Oral Anticoagulants
in Patients Over 80 Years Old with Non-Valvular
Atrial Fibrillation

Retrospective Studies

O.D. OSTROUMOVA, A.I. KOCHETKOV, Yu.S. BELOZERSKIKH
Predictive Value of Quartiles of High Sensitivity
C-Reactive Protein in Patients with Chronic Heart
Failure with Preserved Ejection Fraction During
One Year from Hospitalization

N.P. KIRILENKO, I.A. ZHMAKIN, N.N. ILYINA
Pharmacotherapy of Chronic Heart Failure: Clinical
Recommendations and Practical Realities

Clinical Lectures

I.N. POSOKHOV, Ye.A. PRASKURNICHIY, O.I. MOROZOVA
Evaluation of the Function of Prosthetic Valves in Modern
Clinical Practice

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной выпуск журнала «Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология» с новым составом редакционного совета. Формирование номеров останется прежним, но мы продолжим совершенствоваться и будем предлагать вам, нашим читателям, новые публикации на интересные и актуальные междисциплинарные с кардиологией и ангиологией темы. Впервые создадим и выпустим отдельные тематические номера, посвященные сердечно-сосудистой хирургии, ангиологии и аритмологии, врожденным и приобретенным порокам сердца, кардиоонкологии, клинической липидологии с ассоциированными метаболическими заболеваниями, укреплению общественного здоровья и вопросам диетологии и нутрициологии, нанотехнологиям, клеточной и тканевой пептидной терапии и инновационным направлениям в области кардиологии и биомедицины.

Одной из форм приглашения вас к размышлению над клиническими проблемами и дискуссии станут выпуски номеров, в которых будут представлены клинические разборы, проблемные статьи с сопровождением мнения приглашенного редактора и эксперта, а также российские и международные клинические рекомендации.

Планируется размещение обзорных статей, результатов фундаментальных исследований в области биомедицины, искусственного интеллекта. Несомненно, это вопросы интегративной медицины, здорового образа жизни, диетологии и нутрициологии, функционального питания, роли комплементарной медицины и ее отдельных направлений в кардиологии.

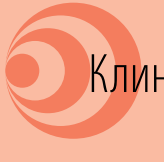
Приглашаем вас принять участие в публикациях и поделиться собственными клиническими наблюдениями и результатами исследований.

Желаю вам приятного познавательного чтения и совершенствования профессиональных компетенций, активного участия в работе нашего журнала!



*Главный научный редактор
заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор
Ольга Шонкоровна ОЙНОТКИНОВА*





¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы

Приверженность лечению амбулаторных пациентов кардиологического профиля

В.Н. Ларина, д.м.н., проф.¹, Е.В. Федорова, к.м.н.¹, В.И. Лунев, к.м.н.¹,
Е.Н. Шерегова, к.м.н.^{1, 2}, О.В. Кладовикова²

Адрес для переписки: Вера Николаевна Ларина, larinav@mail.ru

Для цитирования: Ларина В.Н., Федорова Е.В., Лунев В.И. и др. Приверженность лечению амбулаторных пациентов кардиологического профиля. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-6-12

Увеличение количества пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и демографическое старение общества требуют настороженного отношения к проблеме приверженности лечению.

Цель – оценить уровень приверженности лечению и выявить факторы ее снижения у пациентов, наблюдаемых в амбулаторных условиях.

Материал и методы. В открытое одномоментное одноцентровое исследование сплошным методом включены 180 амбулаторных пациентов (97 женщин, 83 мужчины) в возрасте 30 лет и старше ($69,4 \pm 8,98$ года). Проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр, скрининг вероятной старческой астении (СА) с помощью опросника «Возраст не помеха», оценка приверженности лечению (4-item Morisky Medication Adherence Scale). Мультиморбидность рассматривалась при наличии у пациента двух и более любых хронических заболеваний.

Результаты. Все пациенты имели сопутствующую патологию: у 36,7% пациентов подтверждена стенокардия напряжения, у 16,7% – инфаркт миокарда, у 100% – артериальная гипертензия, у 22,8% – хроническая болезнь почек, у 45,6% – сахарный диабет, у 42,8% – ожирение. Большинство пациентов (82,8%) имели мультиморбидность. Вероятная СА зарегистрирована у 21,7% пациентов. В зависимости от приверженности лечению пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 99 приверженных, во вторую – 81 не приверженный лечению пациент. Приверженность лечению выявлена в 55% случаев. Пациенты, не приверженные лечению, были моложе ($66,2 \pm 10,4$ года) приверженных лечению ($70,1 \pm 8,5$ года; $p = 0,023$). Отрезное значение возраста, когда снижается приверженность лечению, составило 69,5 года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,68; $p = 0,021$). У не приверженных лечению пациентов СА регистрировалась чаще, чем у приверженных, – 20,3 и 13,9% соответственно ($p = 0,012$), которая по своему негативному влиянию на приверженность превосходила возраст (отношение шансов (ОШ) 6,6; 95% ДИ 1,89–23,06; $p = 0,003$ для СА и ОШ 2,1; 95% ДИ 1,01–1,09; $p = 0,026$ для возраста).

Заключение. Амбулаторные пациенты пожилого возраста, особенно с СА, входят в группу риска низкой приверженности лечению, что требует дальнейшего более детального изучения.

Ключевые слова: амбулаторные пациенты, комплаенс, приверженность лечению, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются ведущей причиной смерти в мире, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), особенно артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), занимают лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смерти, в том числе у жителей нашей страны [1]. На долю ССЗ приходится 15,52% лет жизни с поправкой на инвалидность и 32,84% смертей в мире [2].

За период с 1990 по 2019 г. количество лиц с АГ увеличилось практически в два раза – с 650 млн до 1,3 млрд. При этом половина пациентов с АГ в мире не осведомлены о своем заболевании, примерно четверо из пяти таких пациентов не лечатся, несмотря на доказанный факт, что в случае расширения охвата медицинской помощью пациентов можно предупредить 76 млн случаев смерти за период с 2023 по 2050 г. [3].

Согласно всероссийской акции скрининга, проведенной в 2023 г., распространенность АГ составила 49,6%. При



этом более половины сердечно-сосудистых смертей были обусловлены именно АГ, включая гипертензивное поражение сердца, 53% смертей – ИБС и 53% – инсультом [4]. Необходимо отметить, что, по данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 [5], распространенность АГ выше, чем по данным двух предыдущих исследований – ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 [6, 7]. Несмотря на сопоставимый анамнез приема пациентами антигипертензивной терапии (АГТ), во всех трех исследованиях достижение целевого уровня артериального давления (АД) сохраняется на низком уровне (табл. 1). Как показал ретроспективный анализ данных электронной базы пациентов, каждый четвертый пациент, обратившийся за помощью к врачу первичного звена здравоохранения, умирает от ИБС, что подтверждает существенный вклад данной патологии в общую смертность [8]. В то же время амбулаторные пациенты с ИБС и удовлетворительным уровнем приверженности фармакотерапии имеют более низкий риск наступления сердечно-сосудистых событий в течение ближайших двух лет ($p = 0,024$) [9].

ХСН также является частой причиной обращаемости за медицинской помощью, увеличения частоты госпитализаций и летальности. Доля пациентов с установленным диагнозом ХСН среди госпитализированных в кардиологический стационар в 2021 г. была в два раза выше (87,6%), чем в 2002 г. (46,4%; $p < 0,001$). В данной когорте преобладали пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, большинство из них лица пожилого и старческого возраста. Авторами отмечено и нарастание встречаемости мультиморбидности за последние 20 лет, что приводит к увеличению количества принимаемых лекарственных препаратов и снижению приверженности лечению [10].

Несоблюдение режима фармакотерапии – важная причина неоптимального контроля АД, симптомов и признаков ИБС и ХСН. К тому же глобальное нарастание ХНИЗ и демографическое старение общества требуют проявления повышенной настороженности в отношении проблемы неприверженности лечению, встречаемость которой неуклонно растет [11–13].

Приверженность лечению – сложный и комплексный процесс, зависящий от пяти основных факторов, включая самого пациента (возраст, занятость, трудоустройство, экономический статус, уровень образования, географический регион проживания), особенности заболевания, врача, системы здравоохранения и социальные факторы [14].

«Несоблюдение режима – прерогатива неосведомленных пациентов, которые недостаточно серьезно относятся к своим заболеваниям. Несоблюдение режима – это целиком и полностью вина пациента. Несоблюдение режима лечения не зависит от медицинских работни-

ков. Лекарства не действуют, если пациенты их не принимают». Очевидная истина, высказанная К. Эвереттом Купом [15], часто цитируется в работах, посвященных приверженности лечению.

Проблему несоблюдения режима лечения следует решать с использованием многомерного персонализированного подхода, что не всегда осуществимо. Несколько технических инноваций, таких как умные ингаляторы и электронные диспенсеры для таблеток, предлагают потенциальные решения [16, 17]. Однако их эффективность различна, стандартизированные процедуры сертификации отсутствуют и технические решения не устраняют проблему полностью. Адекватное применение доказательной фармакотерапии – необходимое условие для ее эффективности в реальной клинической практике, а повышение эффективности мероприятий, направленных на соблюдение режима лечения, может оказать гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое улучшение конкретных методов лечения [18, 19]. В связи с этим поиск причин недостаточной приверженности лечению пациентов, особенно наблюдаемых в амбулаторных условиях, сохраняет актуальность.

Цель – оценить уровень приверженности лечению и выявить факторы ее снижения у пациентов, наблюдаемых в амбулаторных условиях.

Материал и методы

В открытое одномоментное одноцентровое исследование сплошным методом были включены амбулаторные пациенты, находившиеся под наблюдением участкового терапевта или врача общей практики первичного звена здравоохранения.

Критерии включения: амбулаторные пациенты (мужчины и женщины); возраст 30 лет и старше; наличие хотя бы одного ССЗ; письменное согласие пациента на добровольное участие в исследовании.

Критерии невключения: неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение трех месяцев до включения в исследование: инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака; гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца; гипертрофическая кардиомиопатия; фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений более 130 в минуту; хроническая болезнь почек (ХБП) стадии С5 (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м²); неполные клинические данные; невозможность выполнения рекомендаций лечащего врача и следования плану лабораторно-инструментального обследования.

Включение пациентов в исследование проводилось в период с июля 2023 г. по июль 2024 г. в ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 ДЗМ» и филиале 4. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ

Таблица 1. Результаты исследований ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ2 и ЭССЕ-РФ3

Исследование	ЭССЕ-РФ	ЭССЕ-РФ2	ЭССЕ-РФ3
Распространенность АГ, %	44	44,2	53,9
Осведомленность мужчин (м) и женщин (ж) об АГ, %	67,5 (м), 78,9 (ж)	76,4 (м), 83,3 (ж)	77,7
Применение АГТ, %	39,5 (м), 60,9 (ж)	41,8 (м), 65,5 (ж)	63,4
Достижение целевого уровня АД, %	41,4 (м), 53,5 (ж)	42,9 (м), 53,7 (ж)	44,0



ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 230). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Всем пациентам выполнено комплексное обследование в рамках научно-исследовательской работы «ПривАмБ+К (Приверженность Амбулаторных Больных Кардиологического профиля)» и «ОПТИКАМП-КП (Оптимизация Приверженности Терапии И Комплаенса Амбулаторных Пациентов Кардиологического Профиля)»: проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр, скрининг вероятной старческой астении (СА) с помощью опросника «Возраст не помеха» [20], оценка приверженности лечению (4-item Morisky Medication Adherence Scale) и физической активности (International Questionnaire on Physical Activity) [21]. Оценивали антропометрические показатели, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате), уровень АД, наличие вредных привычек, хронических заболеваний. Мультиморбидность рассматривали при наличии у пациента двух и более любых ХНИЗ [22].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов программ SPSS 26.0. Описательная статистика качественных переменных представлена в виде частот и процентов, непрерывных количественных данных – в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение. Количественные признаки сравнивали по ранговому U-критерию Манна – Уитни, качествен-

ные – с использованием таблиц сопряженности по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера. Для оценки влияния признака применяли логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Отрезное значение возраста формирования низкой приверженности определяли с помощью ROC-анализа (receiver-operating characteristic) – с оценкой площади под кривой и 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 180 амбулаторных пациентов (97 женщин, 83 мужчины) в возрасте от 42 до 87 лет (69,4 ± 8,98 года).

Все пациенты имели сопутствующую патологию: у 66 (36,7%) подтверждена стенокардия напряжения, у 30 (16,7%) – ИМ, у 180 (100%) – АГ, у 41 (22,8%) – ХБП, у 82 (45,6%) – сахарный диабет (СД), у 51 (28,3%) – фибрилляция предсердий, у 77 (42,8%) – ожирение. Большинство пациентов (149 (82,8%)) имели два и более ХНИЗ, среди которых преобладали АГ (100%), СД (45,6%), ХБП (45,6%) и ожирение (42,8%). СА выявлена у 39 (21,7%) пациентов. Курили 13 (7,2%) пациентов, малоподвижный образ жизни вели 23 (12,8%), овощи и фрукты в объеме менее 400–500 г в день употреблял 151 (83,9%) пациент, досаливали пищу 60 (33,3%) больных. Лечащего врача один раз в полгода посещали 150 (83,3%) пациентов, реже одного раза в шесть месяцев – 15 (8,3%), реже одного раза в год – 1 (0,6%) пациент.

Таблица 2. Клиническая характеристика амбулаторных пациентов

Показатель	Приверженные лечению (n = 99)	Не приверженные лечению (n = 81)	p*
Пол, муж. (%)	44 (44,4)	39 (48,1)	0,729
Возраст, лет	70,1 ± 8,5	66,2 ± 10,4	0,023
Наличие семьи, абс. (%)	88 (88,8)	72 (88,8)	0,812
Высшее образование, абс. (%)	64 (64,6)	58 (71,6)	0,405
Курение, абс. (%)	5 (5,1)	8 (9,9)	0,330
Объем талии, см	95,9 ± 13,3	96,9 ± 14,6	0,494
ИМТ, кг/м ²	29,3 ± 5,1	30,1 ± 4,8	0,282
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²), абс. (%)	34 (34,3)	34 (41,98)	0,370
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), абс. (%)	41 (41,4)	36 (44,4)	0,797
Стенокардия напряжения, абс. (%)	31 (31,3)	35 (43,2)	0,136
Инфаркт миокарда, абс. (%)	18 (18,2)	12 (14,8)	0,688
Анемия, абс. (%)	0	3 (3,7)	0,178
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	33 (33,3)	18 (22,2)	0,139
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	42 (42,4)	40 (49,4)	0,434
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	28 (28,3)	13 (16,05)	0,077
Остеоартрит, абс. (%)	10 (10,1)	9 (11,1)	0,981
Язвенная болезнь, абс. (%)	7 (7,1)	7 (8,6)	0,370
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%)	4 (4,04)	5 (6,2)	0,757
Бронхиальная астма, абс. (%)	10 (10,1)	12 (14,8)	0,464
Мультиморбидность, абс. (%)	86 (86,9)	63 (77,7)	0,159
Средний балл по шкале «Возраст не помеха»	1,19 ± 1,1	2,5 ± 1,6	< 0,001
«Крепкие» пациенты, абс. (%)	48 (47,5)	17 (13,8)	< 0,001
Вероятная преастения, абс. (%)	31 (30,7)	26 (21,1)	0,962
Вероятная старческая астения, абс. (%)	14 (13,9)	25 (20,3)	0,012
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	132,3 ± 12,1	131,4 ± 11,7	0,731
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79,7 ± 6,6	80,3 ± 7,3	0,766
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70,9 ± 7,04	71,8 ± 8,3	0,663

* p – для различий при сравнении групп пациентов.



Обычный уровень АД знали 163 (90,6%) пациента, уровень холестерина – 66 (36,7%), уровень глюкозы – 112 (62,2%) пациентов. В целом среди амбулаторных пациентов приверженность лечению соответствовала $3,3 \pm 0,9$ балла.

В зависимости от приверженности лечению пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 99 (55%) приверженных лечению пациентов ($4,0 \pm 0,0$ балла), во вторую – 81 (45%) не приверженный лечению пациент ($2,4 \pm 0,8$ балла). Клиническая характеристика пациентов в зависимости от приверженности лечению представлена в табл. 2, медикаментозная терапия – в табл. 3.

Результаты опроса пациентов о следовании принципам здорового образа жизни и регулярности посещения лечащего врача приведены в табл. 4.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил связь между приверженностью лечению и возрастом ($p < 0,001$; $r = 0,16$), а также отрицательную связь с вероятной СА ($p < 0,001$; $r = -0,28$). Установлена ассоциация приверженности лечению с этими показателями в ходе логистического регрессионного анализа (табл. 5).

Отрезное значение возраста, когда снижается приверженность лечению, в исследуемой когорте пациентов составило 69,5 года при чувствительности 70,0% и специфичности 50,0% (значение площади под ROC-кривой $0,6 \pm 0,04$ при 95% ДИ 0,52–0,68; $p = 0,021$) (рисунок).

Обсуждение

В представленной работе приведены первые промежуточные результаты научного исследования «ПривАмБ+К (Приверженность Амбулаторных Больных Кардиологического профиля)» и «ОПТИКАМП-КП (Оптимизация Приверженности Терапии И Комплаенса Амбулаторных Пациентов Кардиологического Профиля)» оценки приверженности лечению пациентов кардиологического профиля.

В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты (средний возраст – 69,4 года), в анамнезе у которых имелось хотя бы одно ССЗ. АГ зарегистрирована у всех пациентов, стенокардия напряжения – у каждого третьего, ИМ в анамнезе – у 16,7% пациентов. Уровень приверженности лечению соответствовал 3,3 балла по шкале Мориски – Грина, что свидетельствует о ее умеренном снижении, несмотря на то что большинство пациентов вели подвижный образ жизни, не досаливали пищу, контролировали уровни АД и глюкозы, регулярно посещали лечащего врача.

Полная приверженность лечению выявлена у 55% пациентов, что соответствует существующим данным, согласно которым корректное следование рекомендациям врача у пациентов с хроническими заболеваниями колеблется в пределах от 40 до 65% [23–25].

ССЗ – хронические заболевания, которые развиваются постепенно на протяжении всей жизни человека и сохраняются бессимптомными долгое время. ССЗ развиваются под воздействием множества факторов. Некоторые из них, например возраст, пол и генетическую предрасположенность, изменить невозможно. В то же время ряд факторов поддаются коррекции за счет модификации поведения, что способно влиять на развитие и течение забо-

Таблица 3. Медикаментозная терапия, абс. (%)

Группа лекарственных препаратов	Приверженные лечению (n = 99)	Не приверженные лечению (n = 81)	p*
ИАПФ	46 (46,5)	33 (40,7)	0,536
АРАП	42 (42,4)	36 (44,4)	0,904
Диуретики	42 (42,4)	32 (39,5)	0,808
АМКР	2 (2,02)	7 (8,6)	0,092
Бета-АБ	67 (67,7)	49 (60,5)	0,398
Статины	72 (72,7)	60 (74,1)	0,973
Деагреганты	35 (35,4)	31 (38,3)	0,804
Антикоагулянты	39 (39,4)	23 (28,4)	0,165
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2	16 (16,2)	16 (19,8)	0,370
Глюкокортикостероиды	6 (6,1)	8 (9,9)	0,515
Прием пяти и более препаратов	39 (39,4)	25 (30,9)	0,302

* p – для различий при сравнении групп пациентов.

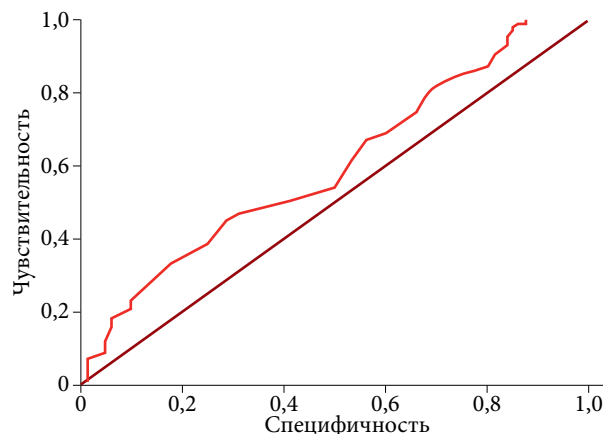
Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. АРАП – антагонисты рецепторов ангиотензина II. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Бета-АБ – бета-адреноблокаторы.

Таблица 4. Результаты опроса пациентов о следовании принципам здорового образа жизни и регулярности посещения лечащего врача, абс. (%)

Показатель	Приверженные лечению (n = 99)	Не приверженные лечению (n = 81)	p
Употребление овощей и фруктов более 400–500 г в день	17 (17,2)	11 (13,6)	0,649
Досаливание пищи	31 (31,3)	29 (35,8)	0,592
Малоподвижный образ жизни	8 (8,1)	15 (18,5)	0,062
Посещение лечащего врача:			
■ один раз в шесть месяцев и чаще	81 (81,8)	69 (85,2)	0,688
■ реже одного раза в полгода	8 (8,1)	7 (8,6)	0,892
■ реже одного раза в год	1 (1,01)	0	0,919
■ нерегулярно	8 (8,1)	5 (6,2)	0,839
Знают свой обычный уровень:			
■ артериального давления	91 (91,9)	72 (72,7)	0,663
■ холестерина	39 (39,4)	27 (27,3)	0,494
■ глюкозы	62 (62,6)	50 (50,5)	0,975

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с приверженностью лечению

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Отсутствие старческой астении	6,6	1,89–23,06	0,003
Возраст	2,1	1,01–1,09	0,026



Отрезное значение возраста, когда снижается приверженность лечению



лечения. Речь, в частности, идет о табакокурении, низком уровне физической активности, нездоровом питании, АГ, СД 2-го типа, дислипидемии и ожирении.

Как оказалось, приверженные и не приверженные лечению амбулаторные пациенты сопоставимы по большинству показателей, кроме возраста и вероятной СА. Не приверженные лечению пациенты статистически незначимо чаще курили, имели более высокий ИМТ, СД и вели малоподвижный образ жизни. Возраст не приверженных лечению статистически значимо ниже ($p = 0,031$), чем приверженных лечению пациентов. Возраст также оказался независимым фактором низкой приверженности лечению (отрезное значение – 69,5 года). Данные о связи между возрастом и приверженностью лечению, представленные в публикациях, весьма противоречивы. Одни авторы рассматривают более старший возраст в качестве усугубляющего фактора, другие высказывают противоположное мнение [26], аргументируя тем, что пожилые пациенты имеют больше сопутствующих заболеваний, а следовательно, в большей степени озабочены здоровьем и лечением.

В обсервационном многоцентровом перекрестном исследовании участвовал 571 пациент в возрасте 18 лет и старше, страдавший СД 2-го типа в течение не менее года до включения в исследование. Большим назначали АГТ и/или гиполипидемические препараты в течение не менее трех месяцев. Согласно полученным данным, неприверженность лечению отмечалась у 45,5 и 52,7% пациентов соответственно. При этом показана связь пожилого возраста (60–69 лет) с несоблюдением режима приема АГТ (ОШ 5,65; 95% ДИ 2,68–11,92) [27].

Приверженность лечению улучшается по мере увеличения возраста до 69 лет, ухудшается начиная с 70 лет. У пациентов, принимающих в общей сложности девять или более препаратов, вероятность несоблюдения режима приема препаратов увеличивается на 17% (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,11–1,24) по сравнению с теми, кто принимает от одного до восьми препаратов. В возрастных группах 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет риск возрастает на 57% (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,31–1,87), 21% (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,08–1,36) и 14% (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,04–1,25) соответственно ($p < 0,050$). Связь между возрастом, общим количеством принимаемых препаратов и приверженностью АГТ имеет обратную U-образную форму с пиком при общем приеме трех-четырёх лекарственных средств и в возрасте от 60 до 69 лет. Если общее количество принимаемых препаратов девять и более, приверженность лечению заметно снижается независимо от возраста [28]. В результате старения организма и в силу инволютивных изменений увеличивается вероятность развития и прогрессирования патологий, требующих назначения нескольких групп лекарственных средств, что может негативно влиять на уровень приверженности лечению лиц старшего возраста. Старение организма также неизбежно связано с формированием гериатрических синдромов – многофакторных возраст-ассоциированных клинических состояний, негативно влияющих на качество жизни, повышающих риск зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, функциональных нарушений, ухудшения

памяти, изменения отношения стареющего человека к собственному здоровью и снижающих приверженность лечению [29, 30].

Более 50% пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлиническом звене, составляют люди в возрасте 60 лет и старше. Именно амбулаторный этап является решающим в своевременном выявлении гериатрических синдромов [31, 32].

Ведущие симптомы и признаки СА сложно отличить от проявлений хронических заболеваний, а ее встречаемость увеличивается с возрастом. В исследовании мы использовали простую валидированную шкалу, рекомендованную для скрининга СА в отечественной клинической практике. Согласно нашим данным, вероятная СА имеет место у 21,7% пациентов.

Результаты китайского популяционного исследования показали, что распространенность этого синдрома среди пожилых людей с АГ достигает 13,8% [33].

Среди мультиморбидных пациентов ($n = 371$, средний возраст – $78,15 \pm 7,22$ года) российской популяции СА регистрируется в 38,5% случаев [34]. Варибельность показателя встречаемости СА объясняется разными критериями включения пациентов в исследование, клиническими параметрами и критериями оценки СА.

Обращает на себя внимание факт более частой встречаемости СА в группе пациентов, не приверженных лечению (20,3%), несмотря на более молодой возраст, чем среди приверженных лечению пациентов (13,9%; $p = 0,012$). Полученные данные подтверждают необходимость скрининга этого гериатрического синдрома как фактора неприверженности лечению, который по своей значимости (ОШ 6,6) превосходит вклад возраста (ОШ 2,1) практически в три раза. К тому же СА рассматривается как предиктор утраты независимости, автономности и более короткой ожидаемой продолжительности жизни, чем у человека аналогичного возраста в отсутствие данного синдрома [35].

Заключение

Приверженность лечению выявлена у 55% пациентов пожилого возраста с ССЗ, наблюдавшихся на амбулаторном этапе. Пациенты, не приверженные лечению, были моложе, и у них СА регистрировалась статистически значимо чаще, чем у приверженных лечению пациентов, которая по своему негативному влиянию на уровень приверженности лечению превосходила возраст в три раза. Таким образом, амбулаторные пациенты пожилого возраста, особенно с СА, входят в группу риска низкой приверженности лечению, что требует дальнейшего более детального изучения.

Ограничения исследования

Исследование имело некоторые ограничения, в частности одномоментный характер, использование анкеты Мориски – Грина, содержащей четыре вопроса, с самостоятельным заполнением пациентами, участие амбулаторных пациентов, что ограничивает возможность экстраполяции результатов на более широкую выборку пациентов аналогичного возраста.



Ключевые моменты

Повышение приверженности лечению пациентов с ССЗ является важной составляющей для улучшения показателей здоровья.

Уровень приверженности лечению среди пациентов с ССЗ низкий, всего 55% амбулаторных пациентов имеют полную приверженность лечению.

Установлена статистически значимая связь между неприверженностью лечению, пожилым возрастом и наличием вероятной СА.

Вероятная СА превосходит в три раза по своей значимости возраст по влиянию на неприверженность лечению.

Необходимы стратегии, основанные на выявлении факторов, позволяющих повысить приверженность лечению пациентов с ССЗ на амбулаторном этапе. ☞

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (соглашение № 0703-11/23 «ПривАмБ+К (Приверженность Амбулаторных Больных Кардиологического профиля)»; договор № 0703-11/23-1НИР «ОПТИКАМП-КП (Оптимизация Приверженности Терапии И Compliance Амбулаторных Пациентов Кардиологического Профиля)»). Источник финансирования не принимал участия в планировании и организации исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в решении представить рукопись для публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Здравоохранение. Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721#> (дата обращения – 14 мая 2023 г.).
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222.
3. <https://www.who.int/ru/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>.
4. Ротарь О.П., Ильянова И.Н., Бояринова М.А. и др. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии – 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (5): 5931.
5. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФЗ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024; 20 (1): 4–12.
6. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (4): 4–14.
7. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (4): 450–466.
8. Самородская И.В., Зайратьянц О.В., Какорина Е.П., Чернявская Т.К. Причины смерти пациентов, обращающихся за поликлинической помощью по поводу ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2024; 64 (5): 11–17.
9. Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Саакова Л.Н. и др. Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения. *Качественная клиническая практика*. 2023; 1: 26–33.
10. Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Витт К.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в 2002 и 2021 годах: сравнительный анализ распространенности, клинического течения и медикаментозной терапии. *Кардиология*. 2024; 64 (3): 3–10.
11. Simon S.T., Kini V., Levy A.E., et al. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2021; 374: n1493.
12. Trečiokienė I., Bratckoviene N., Gulbinovic J. Non-persistence to antihypertensive drug therapy in Lithuania. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2022; 78 (10): 1687–1696.
13. Delavar F., Pashaeypoor S., Negarandeh R. The effects of self-management education tailored to health literacy on medication adherence and blood pressure control among elderly people with primary hypertension: a randomized controlled trial. *Patient Educ. Couns*. 2020; 103 (2): 336–342.
14. Sabaté E., Bender B., Boulet L.P., et al. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. World Health Organization – institutional repository for information sharing, 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>.
15. Кооп С. Everett improving medication compliance: proceedings of a symposium, Reston, VA1985.
16. Таратухин Е.О., Ноздрачев Д.И., Замятин К.А. Цифровые средства повышения приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (12): 96–102.
17. Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017; 57 (4S): 11–18.
18. World Health Organization Adherence to long-term therapies. World Health Organization, 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>.
19. Cross A.J., Elliott R.A., Petrie K. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 5 (5): CD012419.
20. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 1: 11–46.
21. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Многоцентровое одномоментное обсервационное исследование «Оценка уровня физической активности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Российской Федерации». 2017; 1–23. https://scardio.ru/content/activities/2017/protokol_fiz_akt_ozhir.pdf.



22. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
23. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart J. 2016; 37 (29): 2315–2381.
24. Al Daccache M., Al-Shaar L., Sibai A.M., et al. Psychosocial characteristics are associated with adherence to dietary, drugs and physical activity recommendations amongst cardiovascular disease patients in Lebanon. PLoS One. 2023; 18 (10): e0287844.
25. Llorca C.V.Y., Cortés Castell E., Ribera Casado J.M., et al. Factors associated with non-adherence to drugs in patients with chronic diseases who go to pharmacies in Spain. Int. J. Environ Res. Public Health. 2021; 18 (8): 4308.
26. Lee G.K.Y., Wang H.H.X., Liu K.Q.L., et al. Determinants of medication adherence to antihypertensive medications among a Chinese population using morisky medication adherence scale. PLoS One. 2013; 8 (4): e62775.
27. Alfian S.D., Annisa N., Fajriansyah F., et al. Modifiable factors associated with non-adherence to antihypertensive or antihyperlipidemic drugs are dissimilar: a multicenter study among patients with diabetes in Indonesia. J. Gen. Intern. Med. 2020; 35 (10): 2897–2906.
28. Kim S.J., Kwon O.D., Han E.B., et al. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications: a nationwide population-based study. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (49): e17825.
29. Ofori-Asenso R., Chin K.L., Mazidi M., et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2019; 2 (8): e198398.
30. Jankowska-Polanska B., Dudek K., Szymanska-Chabowska A., Uchmanowicz I. The influence of frailty syndrome on medication adherence among elderly patients with hypertension. Clin. Interv. Aging. 2016; 11: 1781–1790.
31. Ларина В.Н. Современная система взглядов на проблему хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста. Российский журнал гериатрической медицины. 2021; 1: 65–75.
32. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Распространенность синдрома старческой астении и его взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы. Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 2: 131–137.
33. Ma L., Chhetri J.K., Liu P., et al. Epidemiological characteristics and related factors of frailty in older Chinese adults with hypertension: a population-based study. J. Hypertens. 2020; 38 (11): 2192–2197.
34. Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. и др. Саркопеническое ожирение и его связь с синдромом старческой астении у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023; 4: 429–447.
35. Старческая астения. Клинические рекомендации, 2021.

Adherence to Treatment of Cardiology Outpatients

V.N. Larina, PhD, Prof.¹, Ye.V. Fedorova, PhD¹, V.I. Lunev, PhD¹, Ye.N. Sheregova, PhD^{1,2}, O.V. Kladovikova²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Diagnostic Clinical Center № 1 of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Vera N. Larina, larinav@mail.ru

The increasing number of patients with chronic noncommunicable diseases and the demographic aging of society require a cautious attitude to the problem of non-adherence to treatment.

Aim to assess the level of adherence to treatment and identify factors of its reduction in patients observed in outpatient settings.

Materials and methods. A total of 180 outpatients (97 women, 83 men) aged 30 years and older (69.4 ± 8.98 years) were included in an open-label, single-center, continuous study. History taking, physical examination, screening of probable senile asthenia (SA) by means of the Age is No Obstacle questionnaire, and assessment of treatment adherence (4-item Morisky Medication Adherence Scale) were performed. Multimorbidity was considered if the patient had 2 or more of any chronic diseases.

Results. All patients had concomitant pathology: 36.7% of patients had confirmed angina pectoris, 16.7% had myocardial infarction, 100% had AH, 22.8% had chronic kidney disease, 45.6% had diabetes mellitus, and 42.8% had obesity. Most of the patients (82.8%) had multimorbidity. Probable AA was recorded in 21.7% of patients. Patients were divided into 2 groups according to treatment adherence: the first group included 99 adherent and the second group included 81 nonadherent patients. Adherence to treatment was detected in 55% of patients. Patients not adherent to treatment were younger in age (66.2 ± 10.4 years) than those committed to treatment (70.1 ± 8.5 years; $p = 0.023$). The cut-off value for age at decreasing adherence to treatment was 69.5 years (95% confidence interval, CI 0.52–0.68; $p = 0.021$). Non-adherent patients were more likely to have AA (20.3%) than adherent patients (13.9%; $p = 0.012$), which outperformed age in its negative impact on adherence (OR 6.6, 95% CI 1.89–23.06; $p = 0.003$ for SA and OR 2.1, 95% CI 1.01–1.09; $p = 0.026$ for age).

Conclusions. Elderly outpatients, especially those with SA, are at risk for low adherence to treatment, which requires further more detailed study.

Keywords: outpatients, compliance, treatment adherence, cardiovascular disease, arterial hypertension, heart failure



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

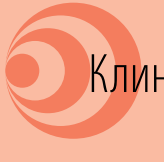
WWW.SCARDIO.RU

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



26–28 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)



¹ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

² Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

Комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых показателей и митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме методом гипо-гипероксических тренировок

О.Ш. Ойноткинова, д.м.н., проф.^{1,3}, С.Т. Мацкеплишвили, д.м.н., проф.²,
О.М. Масленникова, д.м.н.³, А.А. Ершов³

Адрес для переписки: Ольга Шонкоровна Ойноткинова, olga-oynotkinova@yandex.ru

Для цитирования: Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Масленникова О.М., Ершов А.А. Комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых показателей и митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме методом гипо-гипероксических тренировок. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 14–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-14-23

Цель – проанализировать комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых показателей и митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме (МС) методом гипо-гипероксических тренировок.

Материал и методы. В открытое одномоментное одноцентровое исследование сплошным методом были включены 120 амбулаторных пациентов в возрасте от 35 до 75 лет ($64,4 \pm 5,98$ года). Проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр, скрининг вероятного полиорганного МС. Мультиморбидность МС рассматривалась при наличии у пациента трех и более любых хронических заболеваний.

Результаты. Все пациенты имели сопутствующие заболевания: у 86,7% отмечалась дислипидемия, у 15,7% – стенокардия напряжения II функционального класса с сердечной недостаточностью 1–2-й степени, у 86,3% – артериальная гипертензия, у 32,8% – нарушение толерантности к глюкозе, у 35,6% – метаболически ассоциированная болезнь печени, у 14,5% – гиперурикемический синдром, у 42,8% – синдром апноэ, у 56,8% – ожирение. Большинство пациентов (82,8%) имели мультиморбидность. В зависимости от клинического анамнеза пациенты были разделены на две группы. В первую (контрольную) группу вошли 56 здоровых лиц без МС, во вторую (основную) – 64 пациента с полиорганной мультиморбидностью МС. Пациентам обеих групп проведены интервальные гипо-гипероксические тренировки (ИГГТ). Продолжительность курса в среднем составила 12 дней. Установлено, что применение ИГГТ способствует значимому снижению уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, нормализации артериального давления, повышению гипоксической устойчивости, физической выносливости, улучшению психологического статуса, снижению маркеров окислительного стресса и росту активности ферментов антиоксидантной системы.

Заключение. При дозированном воздействии ИГГТ у пациентов с МС отмечались функциональная активация ферментной антиоксидантной системы, нормализация митохондриальной органной дисфункции при ее различном исходном состоянии. Метод ИГГТ может быть включен в протоколы комплексного лечения и реабилитации пациентов с полиорганной мультиморбидностью МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, митохондриальная дисфункция, интервальные гипо-гипероксические тренировки, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, ферменты антиоксидантной системы, холестерин, глюкоза, артериальное давление



Введение

Проблема метаболического синдрома (МС), приобретая за последние 35 лет масштабы пандемии, превращается в демографическую катастрофу. За десять лет компоненты МС увеличились на 16% и представляют собой кластер более чем из пяти неблагоприятных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности абдоминального ожирения, повышенного уровня артериального давления (АД), холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, или диагноз диабета с более чем пятью мультиморбидными заболеваниями [1–3]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г. количество пациентов с МС в мире превысит 300 млн. При этом критерии произвольны, и определять МС как диагностическую единицу, а не как патофизиологический параметр нет необходимости [3, 4]. Современная патофизиологическая концепция структуры МС как «синдрома X» объединяет на первый взгляд не связанные друг с другом симптомы, фокусируя внимание на сложном многофакторном влиянии на здоровье [1–4]. Атеросклероз, сахарный диабет (СД) 2-го типа, гиперурикемический синдром, метаболически ассоциированную болезнь печени и артериальную гипертензию (АГ) целесообразно рассматривать как системные расстройства, обусловленные нарушением метаболизма липидного, углеводного, пуринового и гормонального обмена, независимо от возраста. Особенно тяжелые последствия наблюдаются у пациентов старше 60 лет. Дело в том, что указанная возрастная группа растет быстрее, чем какая-либо другая, а ожидаемая продолжительность жизни таких людей за последние 50 лет увеличилась на 50%. МС в данной группе регистрируется в 42–43,5% случаев, частота развития сердечно-сосудистых осложнений выше, частота развития СД 2-го типа достигает 90%. МС – следствие не только образа жизни и характера питания. Частота развития МС зависит также от возраста. При МС в условиях гипергликемии имеет место дисфункция эндотелия, способствующая атерогенезу. В эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижения ферментов антиоксидантной системы (ФАОС), угнетения эндотелиальной продукции оксида азота. Нарушение архитектоники эндотелиальных клеток, повышение их проницаемости для альбумина, усиление секреции сосудосуживающего эндотелина 1 и ремоделирование стенок сосудов приводят не только к развитию, но и к прогрессированию атеросклероза. Гипергликемия, сопутствующая МС, и гликирование белков (гемоглобина, альбумина, фибрина, коллагена, липопротеинов, белков клеточных мембран, в том числе гликопротеиновой системы печени) провоцируют развитие гипоксии тканей с органными ишемическими нарушениями. Гликированные липопротеины очень низкой плот-

ности (ЛПОНП) не распознаются их нормальными рецепторами, дольше циркулируют в плазме, и период полураспада этих соединений в плазме возрастает. Гликирование липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обладающих атеропротекторным действием, напротив, ведет к ускоренному их метаболизму, а гликированный коллаген в два-три раза быстрее связывается с ЛПОНП, приводя к более быстрой липидной инфильтрации сосудистой стенки и образованию атеросклеротических бляшек. К тому же он менее растворим в жидких средах организма и более устойчив к разрушающему действию коллагеназы. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к АГ за счет повышения реабсорбции натрия в дистальных канальцах почки, задержке воды и увеличению объема циркулирующей жидкости. Повышается активность Na-H ионообменника, снижается активность Ca-Mg-АТФазы, что вызывает накопление Ca^{++} и Na^+ в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и обуславливает их отек и сокращение, компенсаторное повышение сосудистого тонуса и тонуса симпатической нервной системы за счет продукции ренина. Гиперинсулинемия способствует отложению жира, усилению синтеза в жировой ткани фактора, ингибирующего активатор плазминогена (ИАП-1), тем самым снижая фибринолиз и приводя к клеточной агрегации. Увеличивается концентрация фибриногена в крови, нарушается фибринолитическая активность крови. В качестве тромбообразующего фактора рассматривается усиление реакции высвобождения из активированных тромбоцитов тромбосана Аг и тромбоцитарного фактора роста, влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию. При этом инсулин непосредственно стимулирует синтез ИАП-1 в печени и опосредованно в эндотелии сосудов.

Гипоксия сопровождается накоплением активных форм кислорода (АФК) с развитием окислительного стресса (ОС) в митохондриальной клетке, усиливается экспрессия генов антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы. Очевидно, что интервальные гипо-гипероксические тренировки (ИГГТ), интермиттируя ОС, стимулируют активность ФАОС. ОС в виде АФК приводит к нарушению функций и структуры артерий, инактивируя оксид азота и уменьшая его вазодилатирующее влияние, повреждает эндотелий сосудистой стенки, одновременно угнетая всю систему антиоксидантной защиты и стимулируя развитие ремоделирования сосудов. МС определяется как системное расстройство, преморбидное состояние с неясной патофизиологической основой метаболического процесса, объединяющее комплекс многофакторных заболеваний, а не клинический диагноз. До сих пор не установлена значимость и эквивалентность отдельных факторов риска, их пороговые значения для различных популяций, поэтому не существует единой таргетной терапии. Следование современным рекомендациям по лечению пациентов с МС предполагает высокую



частоту назначения комбинированной терапии с одновременным назначением пяти-шести, а иногда значительно большего количества лекарственных препаратов. Одним из решений проблемы представляется применение так называемой hub-терапии («узловой»), или наднозологической таргетной фармакотерапии, в сочетании с немедикаментозными методами.

В основе патофизиологических механизмов полиорганного МС лежат разноуровневые универсальные «сетевые» узлы взаимодействия (hub), на которые можно влиять через митохондриальные клеточные, антиоксидантные механизмы [5–7] и терапию off-label. Фактически речь идет о методах и классе препаратов с «наднозологическим» действием, корректирующих нарушение баланса между процессами ОС и активностью антиоксидантов на метаболическом митохондриальном уровне [8]. В качестве кандидатов для «узловой», или наднозологической, фармакотерапии [9, 10] можно рассматривать препараты с митохондриальным, антиоксидантным, антигипоксическим действием. Препаратом выбора является таргетный фосфокреатин (Неотон), относящийся к парциальным ингибиторам бета-окисления жирных кислот (pFOX, partial fatty acid oxidation inhibitors). Улучшая эффективность использования кислорода, переключая процессы метаболизма на более экономные пути, фосфокреатин защищает ткани от последствий ОС, уменьшает транспорт активных форм жирных кислот через мембраны митохондрий и их накопление на фоне снижения интенсивности их бета-окисления, тем самым восстанавливая митохондриальную функцию. Сохраняя транспорт аденозинтрифосфата (АТФ) в цитозоль и усиливая гликолиз, при котором для обеспечения энергетических процессов требуется существенно меньше кислорода, фосфокреатин (Неотон) нивелирует наиболее кислородозатратный способ образования АТФ. Именно этот механизм является объединяющим (своего рода «узлом» – hub) в развитии широкого спектра метаболической и сосудистой мультиморбидности при полиорганном метаболическом континууме. Фосфокреатин в условиях ишемии снижает концентрацию карнитина, обеспечивая более экономное потребление кислорода, усиливая образование оксида азота, устранение вазоспазма при активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов, оказывая антитромбогенный эффект, улучшая транскапиллярный обмен и микроциркуляцию. Вследствие энергетического митохондриально-протективного механизма уменьшаются метаболический ацидоз и накопление молочной кислоты, восстанавливается функция эндотелия и митохондрий, нивелируются полиорганный фиброз и ремоделирование на органном уровне.

В качестве немедикаментозной стратегии при полиорганном МС для улучшения митохондриальных метаболических функций сердечно-сосудистой системы рассматривается метод ИГГТ [7]. Гипоксия

сопровождается снижением насыщенности кислородом артериальной крови [7–10]. При этом гипоксическое кондиционирование, пассивное (в состоянии покоя) или активное (во время упражнений), периодически воздействует системно, то есть на весь организм и/или локально на отдельные ткани, развитием гипоксии. Путем снижения доступности артериального кислорода гипоксия может улучшать кардиометаболическое здоровье [6–11] и регуляцию обмена веществ [12]. Пассивная и активная гипоксия стимулирует производство HIF-1 [12], улучшает поступление и транспорт глюкозы, гликолиз, процесс образования лактата для обеспечения АТФ [13, 14]. Установлено, что при курсовом применении ИГГТ развивается комплекс компенсаторных ответов: оптимизация функционирования симпатoadреналовой системы, увеличение мощности системы транспорта, захвата и утилизации кислорода и субстратов энергообеспечения, изменение метаболизма липидов и липопротеинов за счет активации ключевых ферментов, катализирующих этерификацию ХС, используемых клетками для предотвращения накопления свободного ХС и регулирующих образование ЛПВП. За счет активации цитохромной системы печени, ответственной за окисление ХС в желчные кислоты, снижение синтеза инсулина и уменьшение инсулиновой реакции на введение глюкозы на фоне активации синтеза инсулиновых рецепторов и повышения чувствительности тканей к инсулину, сокращается синтез ренина и отмечается некоторое снижение уровня АД [15–17]. Такой системный ответ организма крайне важен у лиц с МС и инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам на фоне митохондриальной токсической дисфункции [17].

Как показано в работе Ю.В. Архипенко и Т.Г. Сазонтовой [18], при ИГГТ чередуются периоды дозированной гипоксии и реоксигенации. Периоды реоксигенации индуцируют продукцию АФК, которые запускают сигнальные каскады синтеза защитных внутриклеточных факторов, в том числе с антиоксидантной функцией. Как известно, фактором развития устойчивости организма является не только собственное действие гипоксии, но и результат перехода от гипоксии к нормоксии и реоксигенации. Доказано, что АФК участвуют в начальных этапах внутриклеточной редокс-сигналикации, запускающей передачу сигнала к клеточному ядру. Поступающий при адаптации к периодической гипоксии свободнорадикальный сигнал вызывает повышение резистентности клеток к действию различных повреждающих факторов. В этих условиях возможно усиление интенсивности свободнорадикального сигнала не за счет углубления гипоксического воздействия, а за счет добавления гипероксии. Разработанный метод индивидуально дозированных ИГГТ эффективен в коррекции и минимизации отдельных компонентов МС, профилактике развития метаболических и сердечно-сосудистых митохондриальных нарушений.

В исследованиях, посвященных оценке эффекта низкоинтенсивного тренировочного воздействия



(55–65% максимального потребления кислорода) в условиях гипоксии, отмечались более высокие уровни норадреналина, периферическая вазодилатация, увеличение числа митохондрий, активность гликолитических ферментов, чувствительность к инсулину и/или снижение уровня лептина [19–23]. При курсовом применении ИГГТ развивается комплекс компенсаторных ответов с включением симпатoadrenalовой системы, возрастают мощность субстратов энергообеспечения системы транспорта, захват и утилизация кислорода. Происходит активация ключевых ферментов, катализирующих липидную этерификацию, цитохромную систему печени, ответственную за окисление ХС в желчные кислоты в ответ на введение глюкозы, изменение метаболизма липидов. За счет активации синтеза инсулиновых рецепторов и повышения чувствительности тканей к инсулину сокращается синтез ренина и снижается АД. Такой системный ответ организма является компенсаторно-адаптационным у лиц с полиорганным МС.

При проведении ИГГТ важно чередование периодов дозированной гипоксии и реоксигенации. Это индуцирует продукцию АФК, запускаются сигнальные каскады синтеза защитных внутриклеточных факторов, в том числе с антиоксидантной функцией. При чередовании и комбинации периодов умеренной гипоксии и гипероксии эффективность адаптации возрастает за счет повышения интенсивности редокс-сигнала без углубления гипоксии, а режим тренировки «гипоксия/гипероксия» более эффективно предупреждает развитие АФК-индуцированных стрессорных нарушений. Регуляция дыхания и кровообращения нормализует доставку кислорода к тканям и его потребление за счет сочетания клеточных и системных процессов. ИГГТ, характеризующиеся повторяющимися эпизодами гипоксии и реоксигенации, в значительной степени влияют на восприимчивость миокарда к ишемии/реперфузии, обеспечивая ишемическую устойчивость миокарда, что частично напоминает феномен ишемического preconditionирования. ИГГТ, увеличивая дыхательный объем, диффузионную способность легких и альвеолярный кровоток, улучшают соотношение вентиляции и перфузии легких, приводят к перераспределению периферического кровотока и увеличению ударного объема сердца [6], значительно уменьшают прирост частоты сердечных сокращений во время гипоксии на фоне активации парасимпатической системы. Это подтверждено в экспериментальных исследованиях. *Цель* – проанализировать комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых показателей и митохондриальной дисфункции при МС методом ИГГТ.

Материал и методы

В открытое одномоментное одноцентровое исследование сплошным методом были включены 120 амбулаторных пациентов в возрасте от 35 до 75 лет ($64,4 \pm 5,98$ года). Проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр, скрининг вероятного полиорганного МС. Мультиморбидность МС рассматривалась при

наличии у пациента трех и более любых хронических заболеваний. Участники исследования были разделены на две группы. В первую (контрольную) группу вошли 56 здоровых лиц, во вторую (основную) – 64 пациента с полиорганным МС. Все пациенты имели сопутствующие заболевания: у 86,7% подтверждена дислипидемия, у 15,7% – стенокардия напряжения, у 86,3% – АГ, у 32,8% – нарушение толерантности к глюкозе, у 35,6% – метаболически ассоциированная болезнь печени, у 14,5% – гиперурикемический синдром, у 42,8% – синдром апноэ, у 56,8% – ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2). Большинство пациентов (82,8%) имели мультиморбидность. Риск развития СД 2-го типа отмечался у 21,7% пациентов. Пациентам обеих групп проведено по 12 сеансов ИГГТ. Для пациентов второй группы была составлена индивидуальная программа проведения ИГГТ. ИГГТ выполнялись на аппарате российского производства OXYTERRA с большим количеством режимов, в том числе с режимом инверсии (тренировка начинается с фазы гипероксии, что обеспечивает нормализацию сатурации перед каждой гипоксической фазой и делает возможными ИГГТ даже у самых сложных пациентов с пониженным уровнем сатурации). Аппарат позволяет составлять индивидуальные протоколы гипоксических тренировок в зависимости от анамнеза и текущего физического состояния пациента. Методика интервальной дыхательной гипоксической тренировки основана на чередовании фаз с низким содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе (гипоксия) и фаз с высоким (гипероксия) или нормальным (нормоксия) содержанием кислорода. Каждому пациенту было выполнено 12 сеансов по три цикла фаз гипо-гипероксии в режиме инверсии. Средняя продолжительность процедуры – 40 минут. Изначально уровень кислорода в гипоксической смеси составлял 16%, далее уменьшался в зависимости от переносимости пациентом фазы гипоксии, уровня сатурации и гемодинамики во время тренировки, количества тренировок. Терапевтический эффект достигался при поддержании уровня сатурации в гипоксической фазе 87–90%, в фазе гипероксии – 96–99%. Сеансы ИГГТ проводились три-четыре раза в неделю с применением модифицированной установки OXYTERRA. Для подбора оптимального режима тренировок предварительно проводили десятиминутный гипоксический тест. Сеансы ИГГТ начинали с подачи через маску гипоксической смеси с 11%-ным кислородом (5–7 минут). Длительность гипоксического воздействия и последующей гипероксии зависела от индивидуальной гипоксической чувствительности пациента в гипоксическом тесте, а их переключение осуществлялось автоматически по специальным алгоритмам (биообратная связь) [15]. Перед процедурой в 1-е и 5–12-е сутки проведения ИГГТ все пациенты проходили комплексное обследование, включившее сбор анамнеза, оценку пищевого режима, антропометрические измерения (вес, индекс массы тела). Выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокар-



Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей при проведении ИГГТ

Показатель	Первая (контрольная) группа	Вторая (основная) группа	
		1-е сутки исследования	12-е сутки исследования
АД, мм рт. ст.	50–80	72,4 (63,4; 84,8)	58,6 (50,2; 66,8)
САД, мм рт. ст.	60–110	90,6 (83,4; 98,2)	79,6 (68,6; 88,2)
КСО, мл	25–54	63,3 (54,5; 83,7)	66,9 (62,4; 80,6)
КДО, мл	110–145	119,0 (99,8; 153,2)	136,0 (122,9; 179,2)
УО, мл	60–80	55,7 (43,8; 66,1)	68,3 (51,5; 86,7)
МО, л/мин	3,5–4,5	4,37 (4,12; 4,63)	4,75 (4,31; 5,12)
СИ, л/мин/м	2,5–2,7	2,3 (2,0; 2,6)	2,5 (2,2; 2,7)

Примечание. АД – артериальное давление. САД – систолическое артериальное давление. КСО – конечный систолический объем. КДО – конечный диастолический объем. УО – ударный объем. МО – минутный объем. СИ – сердечный индекс.

Таблица 2. Показатели липидного профиля, глюкозы, теста шестиминутной ходьбы, гемодинамики до и после ИГГТ

Показатель	Первая (контрольная) группа		Вторая (основная) группа	
	до ИГГТ	12-й день после ИГГТ	до ИГГТ	12-й день после ИГГТ
Глюкоза, ммоль/л	6,13 ± 0,27	5,35 ± 0,19	6,90 ± 0,52	5,44 ± 0,03 ¹
ОХС, ммоль/л	5,05 ± 0,23	5,34 ± 0,37	5,65 ± 0,21	4,74 ± 0,23
ЛПНП, ммоль/л	2,81 ± 0,18	2,15 ± 0,37	3,58 ± 0,19	2,62 ± 0,17 ¹
ЛПВП, ммоль/л	1,06 ± 0,08	1,37 ± 0,05	0,83 ± 0,12	1,24 ± 0,08
Триглицериды, ммоль/л	1,29 ± 0,31	1,13 ± 0,18	2,04 ± 0,15	1,74 ± 0,14 ¹
Тест шестиминутной ходьбы, м	449,2 ± 19,7	466,10 ± 26,8	482,6 ± 17,2	517,7 ± 16,8 ²
САД, мм рт. ст.	128,8 ± 4,4	127,3 ± 3,8	129,9 ± 2,5	126,7 ± 2,5
ДАД, мм рт. ст.	77,7 ± 2,7	67,8 ± 1,1	82,0 ± 1,8	77,8 ± 2,1 ¹
ЧСС покоя, уд/мин	72,0 ± 2,7	65,2 ± 2,2	74,2 ± 1,5	65,5 ± 2,1
SaO _{2min} , %, в ГТ	77,3 ± 1,9	89,5 ± 1,4	81,6 ± 0,7 ²	86,5 ± 2,0 ²

¹ Значимость различий при $p < 0,05$ и выше по отношению к аналогичным данным в группе контроля.

² Гипоксический тест (ГТ) у пациентов контрольной группы не проводился.

Примечание. ОХС – общий холестерин. ЛПНП – липопротеины низкой плотности. ЛПВП – липопротеины высокой плотности. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений.

диография (ЭхоКГ), регистрировались уровень АД и частота сердечных сокращений (ЧСС). Биохимические исследования с оценкой уровней ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкозы, печеночных ферментов (аспартат- и аланинаминотрансферазы), мочевой кислоты, оксида азота проводились на анализаторе Architect с8000. Для оценки выраженности ОС спектрофотометрическим методом определяли уровни ФАОС, ПОЛ: СОД, каталазы, малонового диальдегида (МДА), гидроперекиси до курса ИГГТ и на 5–12-й день после его завершения. ЭхоКГ выполнялась на аппаратах ASPEN (Acuson, США), Sonos 2500 (Hewlett Packard, США). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Вилкоксона.

Результаты

Физическая активность, биохимические показатели крови измерялись до и после последнего сеанса ИГГТ, через 5 и 12 дней после завершения ИГГТ. У всех пациентов по шкале Борга отмечалось улучшение переносимости физической нагрузки на 0,4 балла. У пациентов второй группы наблюдалось большее увеличение дистанции шестиминутной ходьбы – на 106 м, сатурации – на 1,5, а также уменьшение показателей по шкале Борга в виде улучшения переносимости физической нагрузки на 1,4 балла. Анализ антигипертензивного эффекта ИГГТ показал достоверное снижение систолического и диастолического АД в состоянии покоя (160/85 до и 130/75 мм рт. ст. после; $p < 0,01$). Наибольшее снижение уровня АД зарегистрировано в эукинетической группе, наименьшее – в гипокинетической. 24-часовое мониторирование АД выявило более выраженное его снижение у пациентов второй группы в виде уменьшения ночных и дневных подъемов АД. Зафиксирована нормализация суточного профиля АД с увеличением количества пациентов с адекватным снижением уровня ночного АД. Анализ показателей ЭКГ у 22 пациентов второй группы до и после пятиминутной экспозиции показал значительное увеличение амплитуды зубца Т по сравнению с исходной и смещение сегмента ST к изоэлектрической линии. ЧСС снизилась с 74 ± 2 до 68 ± 1 в минуту, а систолическое АД – с 127 ± 4 до 114 ± 2 мм рт. ст. В ходе выполнения ЭхоКГ отмечалось увеличение фракции выброса левого желудочка – $64,8 \pm 5,7$ против $56 \pm 6,5\%$ ($p < 0,01$) (табл. 1). Наблюдалась обратная корреляция между показателем оксида азота и длительностью заболевания ($r = +0,64$; $p < 0,05$), систолическим и диастолическим АД ($r = +0,62$; $p < 0,05$). Таким образом, полученные данные продемонстрировали, что использование ИГГТ в комплексном лечении пациентов с МС ассоциируется с улучшением сократительной способности миокарда, что можно расценивать как улучшение метаболических процессов в миокарде и устранение митохондриальной дисфункции. Гипоксическое кондиционирование



приводило к повышению синтеза оксида азота. Выявленные изменения обусловлены повышением сердечной парасимпатической активности гемодинамических показателей во время адаптации к гипоксии. При анализе гликемического профиля зарегистрировано значительное снижение гликемии через 5 и 12 дней ($6,28 \pm 1,7$ ммоль/л против исходного значения $7,32 \pm 2,5$ ммоль/л; $p = 0,038$). ИГГТ положительно влияют на гомеостаз глюкозы у пациентов с предиабетом, снижают уровень глюкозы натощак и во время стандартного перорального теста на толерантность к глюкозе. При амбулаторном наблюдении наиболее выраженные положительные эффекты относительно АД и уровня глюкозы наблюдались через месяц после прекращения ИГГТ. Зафиксировано снижение уровня ХС и индекса атерогенности у пациентов второй группы с дислипидемией – $5,65 \pm 0,21$ и $4,74 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$). Положительное влияние ИГГТ на два основных фактора риска атеросклероза, АГ и гиперхолестеринемии, свидетельствует о целесообразности применения таких тренировок при лечении пациентов с полиорганным МС (табл. 2).

Таким образом, адаптация к ИГГТ приводит к улучшению общего состояния больных, снижению уровня АД, общего ХС, ЛПНП, ТГ, глюкозы в сыворотке крови, улучшению микроциркуляции и оксигенации тканей. Последующие тренировки проводились с постепенным снижением содержания кислорода в гипоксической смеси, но при уровне SaO_2 не ниже 80%. Гипокситерапию также можно считать альтернативным нефармакологическим способом лечения пациентов с АГ 1–2-й степени.

Отмечалось улучшение кардиометаболических показателей. Зарегистрировано уменьшение уровня ТГ после тренировки в гипоксических (SMD = -0,67; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) -1,02--0,32; $p < 0,001$; I² = 41%; $p = 0,09$) и нормоксических условиях (SMD = -0,57; 95% ДИ -0,98--0,15; $p = 0,008$; I² = 61%; $p = 0,006$). В условиях гипоксии наблюдалась тенденция к снижению уровня глюкозы в крови (SMD = -0,39; 95% ДИ -0,79--0,02; $p = 0,06$; I² = 48%; $p = 0,06$), тогда как в нормоксии изменений не было (SMD = -0,38; 95% ДИ -0,97--0,21; $p = 0,21$; I² = 77%; $p < 0,001$). Уровень диастолического АД снизился после тренировок как в условиях нормоксии (MD = -2,99; 95% ДИ -5,52--0,47; $p = 0,02$; I² = 58%; $p = 0,03$), так и в условиях гипоксии (MD = -2,67; 95% ДИ -3,59--1,76; $p < 0,01$; I² = 0%; $p = 0,61$), но между условиями значимых различий не наблюдалось. Аналогично уровень систолического АД снизился после тренировок как в условиях нормоксии (MD = -6,08; 95% ДИ -11,19--0,97; $p = 0,02$; I² = 76%; $p < 0,001$), так и в условиях гипоксии (MD = -4,96; 95% ДИ -7,90--2,02; $p < 0,01$; I² = 49%; $p = 0,07$). Протоколы гипокситерапии, которые увеличивают базальный обмен веществ и энергозатраты, способствуют активации антиоксидантной системы. У пациентов второй группы с полиорганным МС отмечался дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе,

Таблица 3. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов с полиорганным метаболическим синдромом

Показатель	Контрольная группа	Этапы исследования	
		исходно	12-й день
Диеновые конъюгаты, $\Delta\text{D233/мг}\cdot\text{мл}$	0,62 (0,51; 0,66)	2,31 ¹ (2,12; 2,96)	1,46 (1,04; 1,86)
Шиффовые основания, уд. ед.	0,99 (0,49; 1,12)	3,20 ¹ (2,58; 4,24)	2,06 ¹ (1,68; 2,34)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	2,62 ¹ (1,06; 3,22)	2,12 ¹ (1,68; 2,52)
Гидроперекись, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	1,22 ¹ (0,86; 1,72)	1,02 ^{1,2} (0,68; 1,42)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	1002 ¹ (866; 1132)	1188 ¹ (866; 1506)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	30,6 ¹ (27,8; 33,8)	32,8 ¹ (29,9; 35,4)
Альфа-токоферол, мкг/мл·мг	3,24 (2,66; 3,94)	3,22 (2,42; 4,12)	3,28 (2,58; 4,12)
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 (30,2; 36,5)	41,2 ¹ (36,4; 48,2)	35,6 ¹ (33,2; 38,2)
К, уд. ед.	1,12 (0,90; 1,32)	1,96 ¹ (1,38; 3,02)	1,62 (1,26; 2,06)

¹ Достоверность различий по отношению к норме ($p < 0,05$).

² Достоверность различий относительно предыдущего этапа ($p < 0,05$).

что сопровождалось повышением показателей прооксидантного звена, снижением антиоксидантного потенциала крови и дискоординацией в работе антиоксидантных ферментов (снижение активности СОД, каталазы на фоне некоторого повышения активности церулоплазмينا) (табл. 3, рис. 1–3),

В результате исследования ПОЛ и антиоксидантной системы установлено, что в основной группе, равно как и в контрольной, показатели диеновых конъюгатов были повышены в 3,7 раза ($p < 0,05$), шиффовых оснований – в 3,2 раза ($p < 0,05$), активности МДА – в 2,1 раза ($p < 0,05$), концентрации гидроперекисей – в 2,3 раза ($p < 0,05$). Каталаза плазмы снизилась ниже нормы на 27,1% ($p < 0,05$), ее термостабильная фракция – на 24,1% ($p < 0,05$), активность СОД – на 35,9% ($p < 0,05$), уровень церулоплазмينا оказался повышен, однако степень этих изменений не выходила за пределы статистической погрешности. Полученные результаты свидетельствуют о снижении защитных механизмов антиоксидантных ферментов у пациентов с полиорганным МС (рис. 1–5).

На фоне ИГГТ положительная динамика показателей ПОЛ во второй группе была более выраженной, чем в первой. Как видно из табл. 3, у пациентов с полиорганным МС развился резкий дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе, сопровождавшийся повышением показателей прооксидантного звена, а также снижением антиоксидантного потенциала

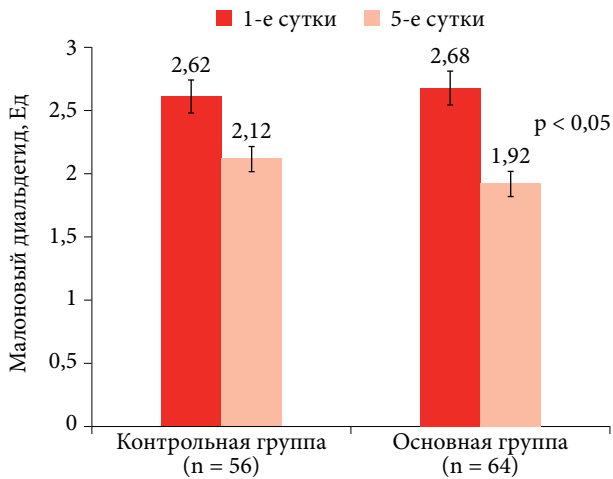


Рис. 1. Динамика показателя малонового диальдегида (Ме, интерквартильный размах)

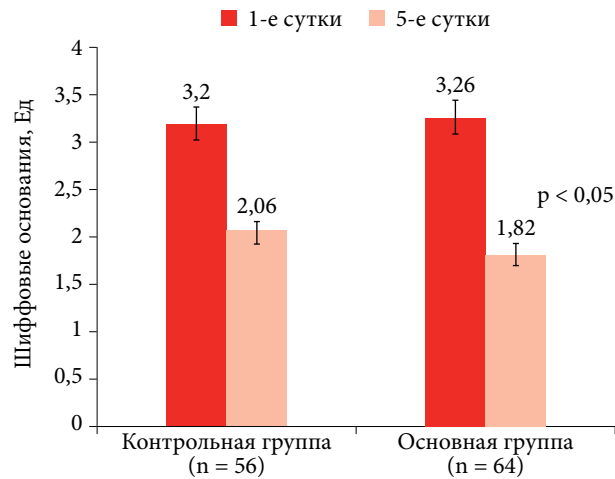


Рис. 2. Динамика шиффовых оснований (Ме, интерквартильный размах)

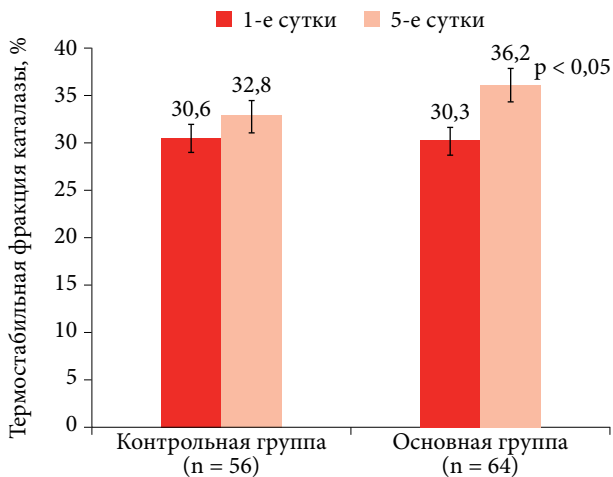


Рис. 3. Динамика термостабильной фракции каталазы (Ме, интерквартильный размах)

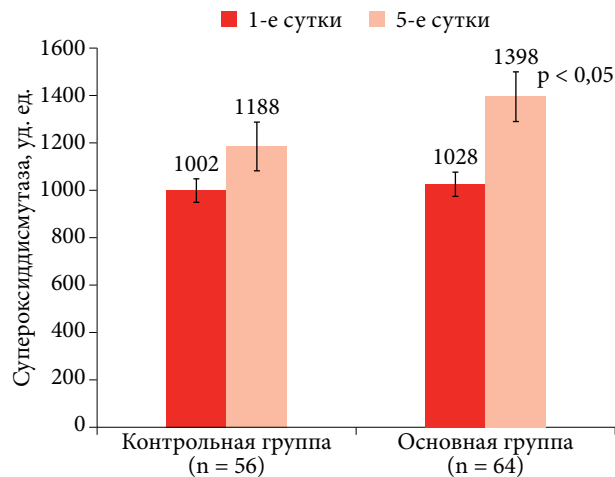


Рис. 4. Динамика показателей супероксиддисмутазы (Ме, интерквартильный размах)

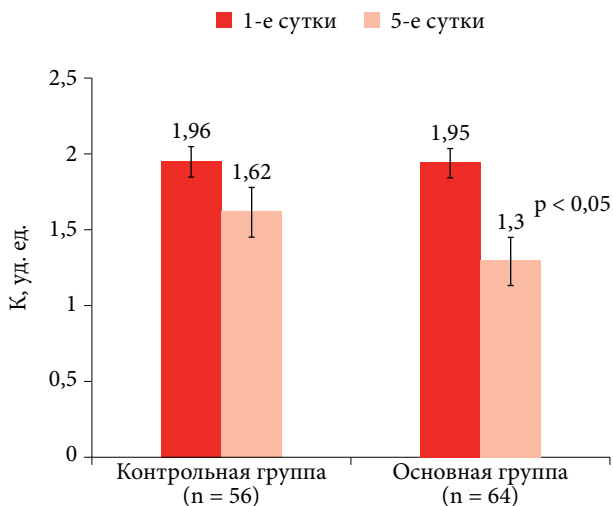


Рис. 5. Динамика интенсивности окислительного стресса К (Ме, интерквартильный размах)

и одновременной дискоординацией в работе антиоксидантных ферментов (снижение активности СОД, каталазы на фоне некоторого повышения активности церулоплазмينا и отсутствия изменений неферментативного антиоксиданта альфа-токоферола). Курс ИГГТ повлиял на маркеры ОС и показатели метаболизма АФК как в первой, так и во второй группе начиная с первых суток после последнего сеанса с повышением активности СОД, каталазы и гидроперекиси к 5-му и 12-му дню. Это указывает на влияние АФК на функциональную активацию ФАОС (табл. 4). Более высокие значения маркеров ОС у пациентов с полиорганным МС уже на 5-е сутки обусловлены усилением влияния АФК на ОС. Как показано в экспериментальных исследованиях, во время ИГГТ возникает артериальная гипоксемия (PaO_2 52,0–57,5 мм рт. ст.) на фоне смешанного метаболического и респираторного ацидоза в 1-е сутки после сеанса и компенсированного респираторного алкалоза на 15–30-е сутки. Во время сеансов ИГГТ



аккумуляция HIF-1-альфа в миокарде возрастает в 11,6, 6,4 и 2,7 раза на 1-е, 15-е и 30-е сутки адаптации соответственно. На 1–15-е сутки проведения ИГГТ активируются процессы ПОЛ в виде увеличения МДА, повышения активности каталазы и глутатион-S-трансферазы. На 30-е сутки активность ПОЛ снижается, а уровни ферментов антиоксидантной защиты (СОД, МДА, глутатион-S-трансферазы) повышаются (см. табл. 2). Адаптация к ИГГТ приводит к повышению общего числа капилляров на единицу поверхности миокарда (14,0 и 19,8%) на 15-е и 30-е сутки в эксперименте. Таким образом, ИГГТ сопровождается экспрессией HIF-1-альфа, активацией процессов ПОЛ, возникновением реактивных морфофункциональных изменений в митохондриях миокарда во время первого и последующих гипоксических сеансов. На 15–30-е сутки экспрессия HIF-1-альфа и активность ПОЛ снижаются при повышении активности системы антиоксидантной защиты, увеличении васкуляризации миокарда. Эти метаболические изменения сопровождаются восстановлением митохондриальной функции. Полученные данные свидетельствуют о возможности развития функциональной активности ФАОС вследствие влияния ИГГТ на антиоксидантную систему, что обусловлено индукцией экспрессии их генов субстратами ферментов и АФК, а также продуктами ПОЛ.

Применение метода ИГГТ в комплексном лечении пациентов с полиорганным МС позволяет получать клинически значимые результаты в коррекции полиорганных проявлений, сопровождается значимым уменьшением выраженности отдельных компонентов и проявлений МС, а также повышением устой-

чивости к физической нагрузке и выносливости, значимым снижением уровней ХС, глюкозы, нормализацией АД, улучшением физиологического и клинического статуса пациента.

Обсуждение

Многочисленные доклинические и клинические исследования свидетельствуют о том, что свободнорадикальные реакции играют существенную роль в патогенезе ишемических и метаболических нарушений. Поскольку при ишемии окисление субстратов цикла Кребса в митохондриях подавлено, возрастает содержание никотинамидадениндинуклеотидфосфата и никотинамидадениндинуклеотида, а это в свою очередь увеличивает одноэлектронное восстановление кислорода. Возникает парадокс: уменьшение концентрации кислорода приводит к увеличению содержания кислородных радикалов и других АФК. На фоне неконтролируемой «утечки» свободных радикалов возникают необратимые повреждения молекул липидов, белков и нуклеиновых кислот. Фосфолипиды, образующие двухслойную липидную мембрану, вследствие высокой ненасыщенности являются первоочередной мишенью для атаки кислородными радикалами. Установлено, что именно липидные компоненты мембраны (главным образом фосфолипиды и ХС) определяют текучесть и вязкость крови на уровне микроциркуляции.

У пациентов с МС формируется ОС, основанный на накоплении продуктов перекисидации и снижении активности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной защиты в плазме крови. Рассматриваемый метод индивидуально дозированных ИГГТ эффективен в коррекции компонентов МС, профилактике развития

Таблица 4. Влияние гипоксической тренировки на показатели окислительного стресса и антиоксидантные ферменты у здоровых лиц и больных полиорганным метаболическим синдромом (M + m)

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	до ИГГТ	после ИГГТ		до ИГГТ	после ИГГТ	
		1-е сутки	5-е сутки		1-е сутки	5-е сутки
Супероксиддисмутаза, Ед/мг	78,4 + 4,51 p < 0,001	69,9 + 3,5 p < 0,001	102,5 + 6,3 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	65,5 + 5,4 p < 0,001	53,4 + 4,6 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	78,2 + 5,6 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
Каталаза, Ед/г	2001,1 + 125,0 p < 0,001	1610,2 + 67,0 p < 0,001	2295,0 + 78,1 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	931,0 + 25,0 p < 0,001	769,1 + 57,2 p < 0,001	2324,1 + 78,1 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
Глутатионпероксидаза, Ед/г	251,2 + 118,1 p < 0,001	195,6 + 19,3 p < 0,001	392,5 + 24,9 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	221,6 + 9,8 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	169,5 + 16,2 p < 0,001	301,5 + 19,5 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01
Общая прооксидантная активность, %	14,7 + 1,4 p < 0,001	27,8 + 2,3 p < 0,001 p ₁ < 0,001	11,8 + 1,7 p < 0,001 p ₁ < 0,001	25,3 + 2,6 p < 0,001	49,1 + 5,3 p < 0,001 p ₁ < 0,001	18,2 + 1,7 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01

Примечание. p – достоверность различий между показателями больных и здоровых. p₁ – достоверность различий с показателями до ИГГТ. p₂ – достоверность различий с показателями в 1-е сутки после ИГГТ по критерию Ньюмена – Кейсла.



метаболически ассоциированных митохондриальных сердечно-сосудистых осложнений. Улучшая метаболический пул, ИГГТ повышают функциональные резервы системы кровообращения и газотранспортной функции крови, стимулируя васкуляризацию ишемизированных тканей за счет улучшения микроциркуляции, повышения кислородной емкости крови и восстановления митохондриальной системы. ИГГТ способствуют снижению степени органного клеточного, митохондриального повреждения, что подтверждается более выраженным уменьшением уровня показателей ПОЛ, повышением уровня ФАОС и положительной динамикой параметров систолической и диастолической функций левого желудочка по сравнению с группой контроля, снижением показателей ПОЛ и ОС, уровней ХС, ЛПНП, купированием метаболического лактат-ацидоза и гипергликемии.

Заключение

В качестве основополагающих механизмов полиорганного МС, обуславливающего органные метаболические и гемодинамические нарушения, рассматриваются метаболическая активация процессов перекисидации и угнетение ФАОС с развитием дисфункции эндотелиальной, митохондриальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой гормональной систем. При полиорганном МС применяемый метод индивидуально дозированных ИГГТ положи-

тельно влияет на клиническое течение, функциональные и гемодинамические показатели, оказывает таргетное цитопротективное действие.

Ограничения исследования

Исследование имело некоторые ограничения, а именно было одномоментным и включало амбулаторных пациентов. Это ограничивает возможность экстраполяции результатов на более широкую выборку пациентов аналогичного возраста.

Ключевые моменты

ИГГТ приводит к значительному улучшению кардио-метаболических и митохондриальных маркеров: ТГ, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, ферментов антиоксидантной защиты, гемодинамических показателей с нормализацией систолического и диастолического АД, ЧСС, сократительной способности миокарда с возрастанием фракции выброса и повышением толерантности к физическим нагрузкам. ИГГТ можно рассматривать как один из немедикаментозных методов таргетной коррекции полиорганных нарушений при МС. ☺

Источник финансирования.

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no 311: World Health Organization; 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
2. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М.; 2013. https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Menopauzalynny_metabolicheskii_sindrom_i_riski_naznacheniya_menopauzalynoy_gormonalynoy_terapii_Putiresheniya/#ixzz8hYJVGz3O.
3. Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A., et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010; 53 (4): 600–605.
4. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome. A new worldwide definition. *Metabolic syndrome – a new world-wide definition*. *Diabet Med*. 2006; 23 (5): 469–480.
5. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120 (16): 1640–1645.
6. Ramos-Campo D.J., Girard O., Pérez A., Rubio-Arias J.Á. Additive stress of normobaric hypoxic conditioning to improve body mass loss and cardiometabolic markers in individuals with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Physiol. Behav*. 2019; 207: 28–40.
7. Donnelly J.E., Blair S.N., Jakicic J.M., et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2009; 41 (2): 459–471.
8. Heinonen H.A., Boushel R., Kalliokoski K.K. The circulatory and metabolic responses to hypoxia in humans – with special reference to adipose tissue physiology and obesity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2016; 7: 116.
9. Lundby C., Calbet J.A.L., Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cell Mol. Life Sci*. 2019; 66 (22) 3615–3623.
10. Gaspar J.M., Velloso L.A. Hypoxia inducible factor as a central regulator of metabolism – implications for the development of obesity, *Front. Neurosci*. 2018; 12:813.
11. Vogt M., Puntchart A., Geiser J., et al., Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions, *J. Appl. Physiol*. 2001; 91 (1): 173–182.



12. Zoll J., Ponsot E., Dufour S., et al. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts, *J. Appl. Physiol.* 2005; 100 (4): 1258–1266.
13. Wenger R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression, *FASEB J.* 2002; 16 (10): 1151–1162.
14. Kong Z., Zang Y., Hu Y. Normobaric hypoxia training causes more weight loss than normoxia training after a 4-week residential camp for obese young adults, *Sleep Breath.* 2013; 18 (3): 591–597.
15. De Groote E., Britto F.A., Bullock L., et al. Hypoxic training improves normoxic glucose tolerance in adolescents with obesity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018; 50 (11): 2200–2208.
16. Shin S., Matsuoka T., Wi-Young S. Influences of short-term normobaric hypoxic training on metabolic syndrome-related markers in overweight and normal-weight men, *J. Mens Health.* 2015; 14 (1): e44–e52.
17. Klug L., Mähler A., Rakova N., et al. Normobaric hypoxic conditioning in men with metabolic syndrome, *Physiol. Rep.* 2018; 6 (24): e13949.
18. Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г. Влияние адаптации к различному уровню кислорода на физическую выносливость, свободнорадикальное окисление и белки срочного ответа. Российская конференция «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». Тезисы докладов. 2008.
19. Urdampilleta A., González-Muniesa P., Portillo M.P., et al. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity, *J. Physiol. Biochem.* 2012; 68 (2): 289–304.
20. Fernández Menéndez A., Saudan G., Sperisen L., et al. Effects of short-term normobaric hypoxic walking training on energetics and mechanics of gait in adults with obesity. *Obesity.* 2018; 26 (5): 819–827.
21. Netzer N.C., Chytra R., Kupper T. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia, *Sleep Breath.* 2008; 12 (2): 129–134.
22. De Groote E., Britto F.A., Bullock L., et al. Hypoxic training improves normoxic glucose tolerance in adolescents with obesity, *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018; 50 (11): 2200–2208.
23. Gatterer H., Klarod K., Heinrich D., et al. Effects of a 12-day maximal shuttle-run shock microcycle in hypoxia on soccer specific performance and oxidative stress, *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015; 40 (8): 842–845.

Comprehensive Approaches to the Correction of Cardiovascular Parameters and Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Syndrome by the Method of Hypoxic-Hyperoxic Training

O.Sh. Oynotkinova, PhD, Prof.^{1,3}, S.T. Matskeplishvili, PhD, Prof.², O.M. Maslennikova, PhD³, A.A. Yershov³

¹ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department

² Medical Research and Educational Center of M.V. Lomonosov Moscow State University

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Contact person: Olga Sh. Oynotkinova, olga-oynotkinova@yandex.ru

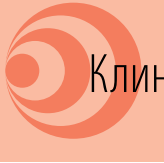
Aim – to evaluate complex approaches to correction of cardiovascular parameters and mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome (MS) using hypoxic-hyperoxic training.

Material and methods. The open, single-stage, single-center study included 120 outpatients aged 35 to 75 years (64.4 ± 5.98 years) using the continuous method. Anamnesis, physical examination, and screening for probable multiorgan MS were collected. Multimorbidity of MS was considered if the patient had 3 or more chronic diseases.

Results. All patients had concomitant diseases: 86.7% of patients had dyslipidemia, 15.7% had FC II angina with heart failure degree 1–2, 86.3% had arterial hypertension, 32.8% had impaired glucose tolerance, 35.6% had metabolically associated liver disease, 14.5% had hyperuricemic syndrome, 42.8% had apnea syndrome, and 56.8% were obese. Most patients (82.8%) had multimorbidity. Depending on their clinical history, the patients were divided into 2 groups: the 1st control group included 56 healthy individuals without MS, the 2nd group included 64 people with multiple organ multimorbid MS. Patients of groups 1 and 2 underwent interval hypoxic-hyperoxic training (IHHT). The average duration of the course was 12 days. It was found that the use of IHHT leads to a significant decrease in the level of total cholesterol, low-density lipoproteins, glucose, normalization of blood pressure, an increase in hypoxic resistance, physical endurance, improvement of psychological status, a decrease in oxidative stress markers and an increase in the activity of antioxidant enzymes in all study participants.

Conclusion. With a dosed effect of IHHT in patients with MS, functional activation of the antioxidant enzyme system, normalization of mitochondrial organ dysfunction with its different initial state were noted. The IHHT method can be included in the protocols of complex treatment and rehabilitation of patients with multiple organ multimorbid MS.

Keywords: metabolic syndrome, mitochondrial dysfunction, interval hypoxic-hyperoxic training, oxidative stress, lipid peroxidation, enzymes of the antioxidant system, cholesterol, glucose, blood pressure



Нарушения вегетативной регуляции у детей с оперированной коарктацией аорты

К.А. Амир-Заде, В.М. Делягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Делягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Амир-Заде К.А., Делягин В.М. Нарушение вегетативной регуляции у детей с оперированной коарктацией аорты. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 24–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-24-26

Актуальность. Пациенты с врожденным пороком сердца (ВПС) характеризуются высоким риском аритмий, которые являются основной причиной госпитализации и смертности. Ритм сердца определяется в основном вегетативной (автономной) нервной системой. Дисаутономия приводит к развитию злокачественных аритмий и повышенному риску смерти при ВПС, причем дисаутономия с нарушением ритма сердца регистрируется даже у внешне благополучных детей с ВПС.

Цель – определить вариабельность ритма сердца (ВРС) в отдаленном периоде на примере одного из наиболее частых ВПС – коарктации аорты у детей, оперированных в первые три месяца жизни.

Материал и методы. Обследовали 14 детей (М_е возраста – 8,5 года) в отдаленном периоде после оперативного лечения коарктации аорты. Контрольная группа, сформированная по типу «случай – контроль», состояла из 14 детей (М_е возраста – 8,6 года). ВРС определяли после десятиминутного пребывания в положении лежа на спине с использованием пятиминутной поверхностной электрокардиограммы. Статистическую значимость различий полученных показателей определяли по критерию Стьюдента (t).

Результаты. В отдаленном периоде у детей с оперированной коарктацией аорты выявлялась разнообразная патология, в том числе с признаками вегетативной дистонии. Как проявление системной патологии соединительной ткани были нередки нарушения осанки, аномалии прикуса и роста зубов, грыжи, деформации стоп. По данным кардиоинтервалографии, в среднем дети с ВПС имели более низкий показатель вариабельности (SD) длительности интервала RR в покое: стандартное отклонение интервалов RR составляло 61 ± 24 мс против 94 ± 22 мс в контрольной группе ($p < 0,01$). Это свидетельствовало о вегетативной дисфункции, что вполне соответствовало клиническим проявлениям (гипергидроз, запор, нарушение сна, дисплазия соединительной ткани).

Заключение. ВПС, в частности коарктация аорты, сопровождается нарушением ВРС даже спустя длительное время после оперативной коррекции. Наши результаты могут служить основанием для более крупных лонгитудинальных проспективных исследований с большей выборкой с целью подтверждения прогностической ценности оценки ВРС и определения тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, коарктация аорты, вариабельность ритма сердца

Актуальность

Частота среднетяжелых и тяжелых форм врожденных пороков сердца (ВПС) составляет около 6–9 на 1000 живорожденных. При двустороннем клапане аорты, потенциальном серьезном состоянии, частота ВПС достигает 19 на 1000 живорожденных. Частота всех форм ВПС увеличивается до 75 на 1000 живорожденных, если в статистику вклю-

чить все аномалии сердца и магистральных сосудов (например, минимальный дефект межжелудочковой перегородки в мышечной части). Доказательств различий в частоте заболеваемости в странах или в разные периоды времени с учетом причин вариаций ВПС не существует [1–3]. Ранее ВПС ассоциировался с плохим прогнозом. Благодаря современным возможностям диагностики и лечения более 9% носи-



телей среднетяжелых и тяжелых вариантов ВПС достигают совершеннолетия [4]. Значительно возросло число подростков и взрослых, ранее оперированных по поводу ВПС. Проблема ВПС перестает быть задачей исключительно кардиохирургов и кардиологов, что коренным образом меняет требования ко всей системе здравоохранения. Обеспечение пациентам максимально приемлемого качества жизни недостижимо без интегральных исследований состояния здоровья в отдаленном послеоперационном периоде. Помимо прочих отдаленных состояний пациенты с ВПС характеризуются высоким риском аритмий, всего спектра предсердных и узловых тахикардий, брадиаритмии и желудочковых аритмий, которые считаются основной причиной госпитализации и смертности. Как следствие, в популяции пациентов с ВПС до 40% всех смертей являются внезапными сердечными [5, 6]. Ритм сердца определяется в основном вегетативной (автономной) нервной системой. Дисаутономия приводит к развитию злокачественных аритмий и повышенному риску смерти при ВПС [7]. В работе R. Iqbal [8] показано, что дисаутономия с нарушением ритма сердца регистрируется даже у внешне благополучных детей с ВПС.

Измерение вариабельности сердечного ритма (ВСР) – неинвазивный, общедоступный и простой метод оценки вегетативной функции сердца [9, 10]. ВСР описывает колебания нормальных интервалов сердечных сокращений по результатам электрокардиографии (ЭКГ). Снижение ВСР (ригидность ритма) служит предиктором неблагоприятного прогноза [11]. Однако исследований ВСР в популяции детей с оперированными пороками сердца недостаточно.

Цель – определить ВСР в отдаленном периоде на примере одного из наиболее частых ВПС – коарктации аорты у детей, оперированных в первые три месяца жизни.

Материал и методы

Обследованы 14 детей (6 мальчиков и 8 девочек) в отдаленном периоде после оперативного лечения коарктации аорты. Медиана возраста – 8,5 года (пределы колебаний – 2–13 лет). Все операции выполнены с резекцией патологического участка аорты и репарацией «конец в конец». Послеоперационный период протекал без особенностей. В обследованной группе не было пациентов с имплантированными кардиостимуляторами. По показаниям в процессе наблюдения проводились клиничко-инструментальные и лабораторные обследования, при необходимости – консультации специалистов. Контрольная группа, сформированная по типу «случай – контроль», состояла из 14 детей (медиана возраста – 8,6 года; пределы колебаний – 2–13 лет) с аналогичным соотношением мальчиков и девочек. ВРС определяли после десятиминутного пребывания в положении лежа на спине с использованием пятиминутной поверхностной ЭКГ [12]. Статистическую значимость различий полученных показателей определяли на основании критерия Стьюдента (t).

Результаты

Среди обследованных детей преобладали девочки (8 : 6). Беременность во всех 14 случаях протекала неблагоприятно, с угрозой прерывания. Коарктация аорты сочеталась с другими пороками (11/14): двустворчатым клапаном аорты с умеренным нарушением гемодинамики (4/14), четырехстворчатым клапаном аорты (1/14), дефектами перегородок сердца (5/14), открытым артериальным протоком (4/14). В ряде случаев зарегистрировано сочетание пороков. В отдаленном периоде выявлялась разнообразная патология, в том числе с признаками вегетативной дистонии. Много проблем детям и их родителям доставляли неусидчивость, трудности с усвоением школьной программы, нарушения сна ($n = 5$), невротические реакции. Как результат нарушения внутриутробного развития и преждевременных родов, сложностей вскармливания отмечались железодефицитная анемия ($n = 3$), инфантильная анорексия ($n = 2$). Часто имели место аллергические реакции, боль в животе, запор ($n = 3$), гастроэзофагеальный рефлюкс ($n = 2$), гипергидроз ($n = 4$), энурез ($n = 3$). Нередко регистрировались случаи системной патологии соединительной ткани: нарушение осанки, аномалии прикуса и роста зубов, грыжа, деформация стоп.

По данным кардиоинтервалографии, в среднем дети с ВПС имели более низкий показатель вариабельности (SD) длительности интервала RR в покое: стандартное отклонение интервалов RR – 61 ± 24 мс против 94 ± 22 мс в контрольной группе ($p < 0,01$). Это свидетельствовало о вегетативной дисфункции, что вполне соответствовало клиническим проявлениям (гипергидроз, запоры, нарушения сна).

Обсуждение

Прогнозирование и лечение нарушений ритма – важная задача при динамическом наблюдении за пациентами с ВПС. По нашим наблюдениям, дети с коарктацией аорты характеризуются явным дисбалансом вегетативной нервной системы, что вполне соотносится с высокой частотой признаков дисплазии соединительной ткани. Согласно данным литературы [13], дисфункция сердечно-сосудистой системы за счет нарушения вегетативной регуляции отмечается у новорожденных с коарктацией. Дисаутономия обнаруживается уже на этапе внутриутробного развития, в определенной степени коррелируя с тяжестью ВПС [14] и свидетельствуя одновременно о поражении мозга [15].

Заключение

ВПС, в частности коарктация аорты, сопровождается нарушением ВСР даже спустя длительное время после оперативной коррекции порока.

Наши результаты могут служить основанием для более крупных лонгитудинальных проспективных исследований с большей выборкой с целью подтверждения прогностической ценности оценки ВСР и определения тактики ведения пациентов. ☺



Литература

1. Hasan A., Abu Lehyah N., Al Tarawneh M., et al. Incidence and types of congenital heart disease at a referral hospital in Jordan: retrospective study from a tertiary center. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1261130.
2. Hoffman J., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (12): 1890–1900.
3. Saxena A., Relan J., Agarwal R., et al. Indian guidelines for indications and timing of intervention for common congenital heart diseases: revised and updated consensus statement of the Working group on management of congenital heart diseases. *Ann. Pediatr. Card.* 2019; 2 (1): 254–286.
4. Baumgartner H., de Backer J., Babu-Narayan S., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur. Heart J.* 2021; 42 (6): 563–645.
5. Khairy P., Silka M., Moore J., et al. Sudden cardiac death in congenital heart disease. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (22): 2103–2115.
6. Pizarro C., Bosse F., Begrich C., et al. Cardiac autonomic dysfunction in adult congenital heart disease. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023; 23: 513.
7. Lammers A., Kaemmerer H., Hollweck R., et al. Impaired cardiac autonomic nervous activity predicts sudden cardiac death in patients with operated and unoperated congenital cardiac disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132 (3): 647–655.
8. Iqbal R. Autonomic control of heart rate in children with congenital heart diseases. A thesis submitted to the College of Graduate and Postdoctoral Studies in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science in the College of Kinesiology University of Saskatchewan. Saskatoon. 2022. University of Saskatchewan // harvest.usask.ca/bitstreams/download.
9. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 1996; 17 (3): 354–381.
10. Rajendra A., Joseph P., Kannathal N., et al. Heart rate variability: a review. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2006; 44 (12): 1031–1051.
11. Vuotti A., Tulppo M., Ukkola J., et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with coronary artery disease in the current treatment era. *PLoS One.* 2021; 16 (7): e0254107.
12. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation.* 1996; 93 (5): 1043–1065.
13. Polson J., McCallion N., Waki H., et al. Evidence for cardiovascular autonomic dysfunction in neonates with coarctation of the aorta. *Circulation.* 2006; 113 (24): 2844–2850.
14. Siddiqui S., Wilpers A., Myers M., et al. Autonomic regulation in fetuses with congenital heart disease. *Early Hum. Dev.* 2015; 91 (3): 195–198.
15. Schlatterer S., Govindan R., Murnick J., et al. In infants with congenital heart disease autonomic dysfunction is associated with pre-operative brain injury. *Pediatr. Res.* 2022; 91 (7): 1723–1729.

Disorders of Autonomic Regulation in Children with Operated Coarctation of the Aorta

K.A. Amir-Zade, V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

Relevance. Patients with congenital heart defects (CHD) are at high risk of arrhythmias, which are a leading cause of hospitalization and mortality. Heart rhythm is determined mainly by the autonomic nervous system. Dysautonomia leads to malignant arrhythmias and an increased risk of death in congenital heart disease, and dysautonomia with cardiac arrhythmia is recorded even in apparently healthy children with congenital heart disease.

Purpose. To determine heart rate variability (HRV) in the long-term period using the example of one of the most common congenital heart defects (coarctation of the aorta), operated on in the first 3 months of life.

Material and methods. We examined 14 children (Me, age 8.5 years) in the long-term period after surgical treatment of coarctation of the aorta. The control group (case-control) consisted of 14 children (Me age 8.6 years). HRV was determined after a 10-minute stay in the supine position using a 5-minute surface ECG. The statistical significance of the differences in the obtained indicators was determined using the Student's test (t).

Results. In the long-term period, a variety of pathologies were detected in children with operated coarctation of the aorta, including signs of vegetative dystonia. As a manifestation of systemic connective tissue pathology, postural disorders, malocclusions and dental growth, hernias, and foot deformities were not uncommon. According to cardiointervalography, on average, children with congenital heart disease had a lower variability (SD) of the duration of the RR interval at rest: the standard deviation of the RR intervals was 61 ± 24 ms versus 94 ± 22 ms in the control group ($p < 0.01$). This indicated autonomic dysfunction, which was quite consistent with the clinical manifestations (hyperhidrosis, constipation, sleep disturbances, connective tissue dysplasia).

Conclusion. Congenital heart disease, in particular coarctation of the aorta, is accompanied by impaired HRV even long after surgical correction. Our results can serve as a basis for larger longitudinal prospective studies with a larger number of patients to confirm the prognostic value of HRV assessment and guide patient management.

Keywords: autonomic nervous system, coarctation of the aorta, heart rate variability



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте mk.mediexpo.ru

XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, info@nqi-russia.ru, nqi-russia.ru



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»: +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru | mediexpo.ru

Реклама



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

² Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

⁶ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ

Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий

М.С. Черняева, к.м.н.^{1,2}, М.А. Рожкова³, А.П. Кондрахин, к.м.н.^{1,4}, А.А. Погодина⁴, И.Н. Махмудов³, Д.А. Алисултанов³, Л.А. Егорова, д.м.н.¹, О.М. Масленникова, д.м.н.¹, Н.В. Ломакин, д.м.н.^{5,6}, Д.А. Сычев, д.м.н., проф.⁵

Адрес для переписки: Марина Сергеевна Черняева, doctor@cherniaeva.ru

Для цитирования: Черняева М.С., Рожкова М.А., Кондрахин А.П. и др. Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 28–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-28-38

Цель – изучить частоту встречаемости и структуру клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК) на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследовании участвовали 367 пациентов в возрасте 80 лет и старше (медиана возраста – 84 [82; 88] года, 69,5% женщин, 30,5% мужчин) с неклапанной ФП на фоне приема ПОАК. Для оценки частоты встречаемости и структуры КЗНК проспективно проведен анализ медицинской документации (амбулаторные и стационарные карты). Использовались критерии кровотечений Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев.

Результаты. Наиболее часто назначаемым ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП старше 80 лет был ривароксабан – 64,9%. Апиксабан принимали 25,9%, а дабигатрана этексилат – 9,3% пациентов. Частота встречаемости КЗНК на фоне приема всех ПОАК составила 53,1% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 47,9–58,4). При этом статистически значимых различий в отношении развития кровотечений между ПОАК не выявлено ($p = 0,173$). Плотность событий составила 42,8 случая (95% ДИ 38–48,1) на 100 пациенто-лет, также без статистической значимости различий между ПОАК.

По структуре кровотечений на фоне приема всех ПОАК чаще отмечались гематурия (34,7%) и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (14,4%). Вместе с тем отмечалась тенденция к более высокой частоте развития гематурии среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, – 52,9% ($p = 0,057$). Кроме того, нередко регистрировались гематомы без ушиба (6,6%), носовые кровотечения (4,9%), кровоизлияния в глаз (3,8%).

Вывод. У пациентов старше 80 лет с неклапанной ФП, получавших ПОАК, более чем в половине случаев выявлены развившиеся КЗНК. Небольшие кровотечения, хотя и не представляют угрозы для жизни, оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов и могут приводить к нарушению схемы терапии или полной отмене ПОАК. Учитывая крайне высокую частоту встречаемости кровотечений подобного типа у гериатрических пациентов, врачи должны проявлять особую бдительность в отношении профилактики КЗНК.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, клинически значимые небольшие кровотечения, пожилой пациент, нежелательные лекарственные реакции



Введение

В современном мире с каждым годом все большую актуальность приобретает проблема стремительно-го старения населения. При этом за последние десятилетия продолжительность жизни значительно увеличилась. На данный момент в развитых странах возрастает доля лиц старше 80 лет [1]. Для пожилых людей характерно наличие возраст-ассоциированных заболеваний, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Распространенность ФП среди взрослого населения составляет 2–4%, причем частота встречаемости увеличивается с возрастом – от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [2]. На фоне ФП повышается риск развития тромбозов, эмболических осложнений, для профилактики которых в настоящее время широко используются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [2, 3]. ПОАК рекомендованы к использованию у пациентов старше 80 лет, поскольку показали безопасность по сравнению с варфарином в отношении развития крупных кровотечений [4]. Тем не менее в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) выборка лиц старше 80 лет недостаточна по численности и нерепрезентативна, а данные, послужившие основой рекомендаций для этой возрастной группы, получены при анализе подгрупп, что несколько снижает их ценность [4]. Кроме того, в исследованиях в основном предоставляется информация о больших и фатальных кровотечениях, но клинически значимые небольшие кровотечения (КЗНК) также оказывают существенное влияние на пациента. Развитие КЗНК снижает качество жизни, нарушает приверженность терапии, приводит к необоснованно длительной отмене ПОАК как самим пациентом, так и врачом, что сопряжено с крайне высоким риском эмболических осложнений [5].

В исследованиях показано, что КЗНК могут быть связаны с риском смерти и/или серьезных сердечно-сосудистых осложнений, которые нельзя назвать незначительными [6–8]. Подобные кровотечения требуют медицинского вмешательства, назначения фармакологического лечения, а иногда и переливания крови [6]. Данные о распространенности КЗНК ограничены. Согласно результатам последних исследований, их распространенность варьирует от 6,69 до 17,4% [8–11] и имеет прямую связь с возрастом пациентов: чем старше популяция, тем чаще эпизоды возникновения КЗНК [12, 13]. Нередко в исследованиях информация о частоте развития КЗНК представлена в совокупности с частотой других типов кровотечений, редко учитываются данные о структуре КЗНК [14–16].

На основании изложенного представляет интерес изучение частоты встречаемости и структуры КЗНК на фоне приема ПОАК у пациентов с ФП в наиболее уязвимой к лекарственной терапии старшей возрастной группе.

Цель – изучить частоту встречаемости и структуры КЗНК на фоне приема ПОАК у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП в реальной клинической практике.

Материал и методы

В наблюдательном продольном проспективном исследовании реальной клинической практики участвовали пациенты 80 лет и старше с неклапанной ФП. Набор пациентов в исследование осуществлялся с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Исследование было одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией с соблюдением правил надлежащей клинической практики. Устное и письменное информированное согласие получено от всех участников исследования.

Пациенты находились на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы и последовательно включались в исследование, если соответствовали критериям включения:

- пациенты обоего пола с неклапанной ФП;
- возраст на момент включения в исследование – 80 лет и старше;
- регулярный прием ПОАК в течение не менее года от момента включения в исследование;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Основные критерии невключения:

- возраст младше 80 лет;
- клинически значимые заболевания сердца (в том числе кардиогенный шок, недавно перенесенный (менее месяца назад) инфаркт миокарда с осложнениями, атриовентрикулярная блокада 3-й степени без искусственного водителя ритма, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный аортальный и митральный стеноз);
- выраженные заболевания печени (включая цирроз печени с асцитом);
- заместительная почечная терапия (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки в анамнезе);
- клинически значимое иммунологическое заболевание;
- неврологические заболевания (в частности, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе менее трех месяцев назад);
- хирургическая операция (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих трех месяцев;
- клинически значимые изменения лабораторных показателей, свидетельствовавшие о недиагностированном заболевании и требовавшие дополнительного обследования;
- нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения;
- отказ пациента от участия в исследовании и отзыв информированного согласия.

Оценивались основные популяционные параметры (половой и возрастной состав групп, индекс



массы тела), риск развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED, сопутствующая патология, индекс коморбидности Чарлсона (Charlson), результаты лабораторных исследований (креатинин венозной плазмы и расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI и Кокрофту – Голту), количество принимаемых лекарственных средств.

Для оценки частоты встречаемости и структуры КЗНК на фоне приема ПОАК проспективно проводился анализ медицинской документации (амбулаторные и стационарные карты). В исследовании использовались критерии кровотечений Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) [5, 17]. Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательная статистика представлена в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных переменных с симметричным распределением и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных переменных с асимметричным распределением. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Кроме того, оценивали коэффициент асимметрии (за критическое значение принимали абсолютное значение коэффициента > 1,96). Для сравнения групп в отношении категориальных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности < 5). Для сравнения двух групп в отношении количественных и порядковых показателей использовали тест Манна – Уитни, для сравнения трех и более групп в отношении количественных показателей – тест Краскела – Уоллиса и тест Данна в качестве метода для post-hoc-сравнений. Проведение множественных сравнений сопровождалось использованием поправки Холма. 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для биномиальных пропорций оценивали модифи-

цированным методом Уилсона. В качестве меры силы различий между группами в отношении бинарных исходов использовали относительный риск (ОР) с соответствующим 95% ДИ, в качестве меры силы различий между группами в отношении плотности событий – отношение плотности событий (incidence rate ratio, IRR) с соответствующим 95% ДИ.

Результаты

В исследовании участвовали 367 пациентов 80 лет и старше (медиана (Me) возраста – 84 [82; 88] года, 69,5% женщин, 30,5% мужчин) с неклапанной ФП, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы. Для профилактики тромбозов и осложнений все пациенты принимали ПОАК: ривароксабан, апиксабан и дабигатрана этексилат. Частота назначения ПОАК и их доз в исследуемой когорте пациентов представлена в табл. 1.

В зависимости от принимаемого ПОАК пациенты были разделены на группы ривароксабана, апиксабана и дабигатрана этексилата. Выявлена тенденция к меньшему возрасту среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, и к большему возрасту среди пациентов, получавших апиксабан ($p = 0,052$). Пациенты, принимавшие дабигатрана этексилат, характеризовались статистически значимо более высокими значениями по шкале CHA₂DS₂-VASc по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан ($p = 0,031$), и несколько более высокими значениями по сравнению с пациентами группы ривароксабана ($p = 0,069$). Пациенты, получавшие апиксабан, характеризовались более высокой концентрацией креатинина и более низкой СКФ по СКD-EPI по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан ($p = 0,033$ и $p = 0,057$ соответственно) и дабигатрана этексилат ($p = 0,033$ и $p = 0,031$ соответственно). Кроме того, отмечалась тенденция к более высокой частоте тромбоцитопении среди пациентов, принимавших апиксабан ($p = 0,055$), и более высокой частоте злокачественных новообразований среди пациентов, получавших дабигатрана этексилат ($p = 0,066$). Исходная характеристика участников исследования представлена в табл. 2.

Частота развития кровотечений в исследуемой когорте составила 53,1% (95% ДИ 47,9–58,4), в группах ривароксабана – 49,6% (95% ДИ 43–56,1), апиксабана – 58,9% (95% ДИ 48,5–69,4), дабигатрана этексилата – 61,8% (95% ДИ 44–79,6). Статистически значимых отличий в отношении частоты осложнений в зависимости от применяемого препарата не выявлено ($p = 0,173$). ОР развития кровотечений на фоне применения дабигатрана этексилата составил 1,25 (95% ДИ 0,92–1,68) по отношению к ривароксабану ($p = 0,153$) и 1,05 (95% ДИ 0,76–1,44) по отношению к апиксабану ($p = 0,776$). ОР развития кровотечений при использовании апиксабана по отношению к ривароксабану составил 1,19 (95% ДИ 0,96–1,47; $p = 0,111$).

Плотность событий в исследуемой когорте составила 42,8 случая (95% ДИ 38–48,1) на 100 пациенто-лет,

Таблица 1. Частота назначения ПОАК и их доз в исследуемой когорте пациентов

Препарат	Частота назначения	
Ривароксабан:	238/367 (64,9%)	
▪ 20 мг/сут	68/367 (18,5%)	68/238 (28,6%)
▪ 15 мг/сут	170/367 (46,3%)	170/238 (71,4%)
Апиксабан	95/367 (25,9%)	
▪ 10 мг/сут	51/367 (13,9%)	51/95 (53,7%)
▪ 5 мг/сут	44/367 (12%)	44/95 (46,3%)
Дабигатрана этексилат 220 мг/сут	34/367 (9,3%)	



Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от принимаемого препарата

Характеристика	Все пациенты (n = 367)	Ривароксабан (n = 238)	Апиксабан (n = 95)	Дабигатрана этексилат (n = 34)	p
Пол: ■ женский ■ мужской	112/367 (30,5%) 255/367 (69,5%)	72/238 (30,3%) 166/238 (69,7%)	31/95 (32,6%) 64/95 (67,4%)	9/34 (26,5%) 25/34 (73,5%)	0,79
Возраст, лет	85,1 (±4) 84 (82-88)	84,9 (±4) 84 (82-87)	85,8 (±4) 85 (82-89)	84 (±3,8) 83,5 (81,3-85,8)	0,052
ИМТ, кг/м ²	28,9 (±5,3) 28,4 (24,9-32)	29 (±5,4) 28,5 (24,7-32,1)	28,4 (±5,1) 28 (25-31,2)	29,3 (±5,5) 27,9 (25,1-32,3)	0,766
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	6 (5-7)	0,037
HAS-BLED, балл: ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4	69/365 (18,9%) 167/365 (45,8%) 93/365 (25,5%) 36/365 (9,9%)	43/237 (18,1%) 110/237 (46,4%) 59/237 (24,9%) 25/237 (10,5%)	20/94 (21,3%) 43/94 (45,7%) 23/94 (24,5%) 8/94 (8,5%)	6/34 (17,6%) 14/34 (41,2%) 11/34 (32,4%) 3/34 (8,8%)	0,693
HAS-BLED ≥ 3 баллов	129/365 (35,3%)	84/237 (35,4%)	31/94 (33%)	14/34 (41,2%)	0,692
Количество ЛС	7 (6-9)	7 (6-8)	7 (6-9)	8 (7-9)	0,087
Количество ЛС ≥ 5	331/356 (93%)	211/229 (92,1%)	88/93 (94,6%)	32/34 (94,1%)	0,854
Креатинин, мкмоль/л	97,9 (84-116)	95 (83,2-113,8)	103 (88,3-120)	95,8 (77-104,5)	0,014
СКД-EPI	50 (41,3-59)	50,4 (42,5-59)	46,2 (37,5-56)	57,5 (44,1-64,5)	0,018
ХБП	279/359 (77,7%)	181/234 (77,4%)	77/93 (82,8%)	21/32 (65,6%)	0,128
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	205 (164-247)	204 (165,5-249)	203 (155-231)	209 (187,5-269,5)	0,202
Тромбоциты < 150 × 10 ⁹ /л	55/360 (15,3%)	32/235 (13,6%)	21/93 (22,6%)	2/32 (6,3%)	0,055
Злокачественные новообразования	26/365 (7,1%)	15/237 (6,3%)	5/94 (5,3%)	6/34 (17,6%)	0,066
Тип ФП: ■ постоянная ■ пароксизмальная или персистирующая	199/359 (55,4%) 160/359 (44,6%)	121/232 (52,2%) 111/232 (47,8%)	60/94 (63,8%) 34/94 (36,2%)	18/33 (54,5%) 15/33 (45,5%)	
АГ	358/364 (98,4%)	231/236 (97,9%)	94/94 (100%)	33/34 (97,1%)	0,245
ИБС	257/365 (70,4%)	166/237 (70%)	66/94 (70,2%)	25/34 (73,5%)	0,916
СД	105/365 (28,8%)	77/237 (32,5%)	20/94 (21,3%)	8/34 (23,5%)	0,099
ПИКС	91/365 (24,9%)	65/237 (27,4%)	21/94 (22,3%)	5/34 (14,7%)	0,22
ХСН ≥ 2А	317/367 (86,4%)	207/238 (87%)	78/95 (82,1%)	32/34 (94,1%)	0,221
ОНМК в анамнезе	81/364 (22,3%)	53/236 (22,5%)	20/94 (21,3%)	8/34 (23,5%)	0,956
Индекс коморбидности Чарлсона	9,5 (±2,1) 9 (8-11)	9,6 (±2,2) 9 (8-11)	9,4 (±1,9) 9 (8,5-10)	9,3 (±2) 9 (8-10)	0,503

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure (хроническая сердечная недостаточность) – 1 балл, Hypertension (артериальная гипертензия) – 1 балл, Age (возраст старше 75 лет) – 2 балла, Diabetes mellitus (сахарный диабет) – 1 балл, Stroke (инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная эмболия в анамнезе) – 2 балла, Vascular disease (поражение сосудов: инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты) – 1 балл, Age (возраст 65–74 лет) – 1 балл, Sex category (женский пол) – 1 балл. HAS-BLED: Hypertension (артериальная гипертензия), Abnormal renal-liver function (нарушение функции почек или печени), Stroke (инсульта), Bleeding history or predisposition (кровотечение в анамнезе или предрасположенность), Labile international normalized ratio (лабильное международное нормализованное отношение), Elderly 65 years (возраст 65 лет и старше), Drugs or alcohol concomitantly (сопутствующий прием лекарственных средств или алкоголя). ЛС – лекарственное средство. СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (формула для расчета хронической болезни почек Коллаборации эпидемиологов). ХБП – хроническая болезнь почек. ФП – фибрилляция предсердий. АГ – артериальная гипертензия. ИБС – ишемическая болезнь сердца. СД – сахарный диабет. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.



в группах ривароксабана – 40,1 случая (95% ДИ 34,4–46,4) на 100 пациенто-лет, аписабана – 50,5 случая (95% ДИ 39,9–63) на 100 пациенто-лет, дабигатрана этексилата – 43,2 случая (95% ДИ 28,9–62) на 100 пациенто-лет. IRR развития кровотечений на фоне применения аписабана составил 1,26 (95% ДИ 0,9–1,75) по отношению к ривароксабану ($p = 0,174$) и 1,17 (95% ДИ 0,71–1,91) по отношению к дабигатрана этексилату ($p = 0,536$), IRR развития кровотечений при использовании дабигатрана этексилата по отношению к ривароксабану составил 1,08 (95% ДИ 0,68–1,7; $p = 0,752$).

Наблюдалась тенденция к более высокой частоте развития гематурии среди пациентов, принимавших дабигатрана этексилат ($p = 0,057$). ОР развития гематурии в группе дабигатрана этексилата составил 1,65 (95% ДИ 1,13–2,4) по отношению к ривароксабану и 1,52 (95% ДИ 0,99–2,34) по отношению к аписабану (табл. 3).

Сравнение полных доз

Частота развития кровотечений при использовании полных доз ривароксабана или аписабана составила 57,1% (95% ДИ 47,8–66,5), среди принимавших ривароксабан 20 мг/сут – 54,4% (95% ДИ 41,8–67), получавших аписабан 10 мг/сут – 60,8% (95% ДИ 46,4–75,2). Статистически значимых отличий по частоте осложнений в зависимости от применяемого препарата не зафиксировано ($p = 0,487$). ОР развития кровотечений на фоне применения аписабана по отношению к ривароксабану составил 1,12 (95% ДИ 0,82–1,53).

Плотность событий при использовании полных доз ривароксабана или аписабана составила 59,1 случая (95% ДИ 48,2–71,7) на 100 пациенто-лет, среди принимавших ривароксабан 20 мг/сут – 61,2 случая (95% ДИ 46,7–78,7) на 100 пациенто-лет, получавших аписабан 10 мг/сут – 56,5 случая (95% ДИ 40,9–76) на 100 пациенто-лет. IRR развития кровотечений при

Таблица 3. Частота развития и локализация кровотечений у пациентов на фоне приема ПОАК

Событие	Все пациенты	Ривароксабан	Аписабан	Дабигатрана этексилат	p
Кровотечение	195/367 (53,1%)	118/238 (49,6%)	56/95 (58,9%)	21/34 (61,8%)	0,173
Количество зон кровотечения:	1 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0,354
■ 0	172/367 (46,9%)	120/238 (50,4%)	39/95 (41,1%)	13/34 (38,2%)	
■ 1	129/367 (35,1%)	75/238 (31,5%)	40/95 (42,1%)	14/34 (41,2%)	
■ 2	47/367 (12,8%)	31/238 (13%)	10/95 (10,5%)	6/34 (17,6%)	
■ 3	16/367 (4,4%)	9/238 (3,8%)	6/95 (6,3%)	1/34 (2,9%)	
■ 4	1/367 (0,3%)	1/238 (0,4%)	0/95 (0%)	0/34 (0%)	
■ 5	2/367 (0,5%)	2/238 (0,8%)	0/95 (0%)	0/34 (0%)	
Кровоизлияние в глаз	14/366 (3,8%)	7/237 (3%)	6/95 (6,3%)	1/34 (2,9%)	0,346
Носовое кровотечение	18/366 (4,9%)	13/237 (5,5%)	5/95 (5,3%)	0/34 (0%)	0,518
Кровоточивость десен	4/366 (1,1%)	2/237 (0,8%)	1/95 (1,1%)	1/34 (2,9%)	0,373
Кровохарканье	4/366 (1,1%)	1/237 (0,4%)	2/95 (2,1%)	1/34 (2,9%)	0,149
Желудочно-кишечное кровотечение	53/367 (14,4%)	38/238 (16%)	12/95 (12,6%)	3/34 (8,8%)	0,527
Верхние отделы ЖКТ	26/367 (7,1%)	17/238 (7,1%)	8/95 (8,4%)	1/34 (2,9%)	0,627
Нижние отделы ЖКТ	27/367 (7,4%)	21/238 (8,8%)	4/95 (4,2%)	2/34 (5,9%)	0,34
Кровоизлияние после процедур	5/366 (1,4%)	2/237 (0,8%)	2/95 (2,1%)	1/34 (2,9%)	0,261
Кровотечение из мелких ран	10/366 (2,7%)	7/237 (3%)	3/95 (3,2%)	0/34 (0%)	0,786
Избыточные гематомы после ушиба	12/366 (3,3%)	6/237 (2,5%)	4/95 (4,2%)	2/34 (5,9%)	0,326
Гематома без ушиба	24/366 (6,6%)	17/237 (7,2%)	6/95 (6,3%)	1/34 (2,9%)	0,846
Гемартроз	4/366 (1,1%)	1/237 (0,4%)	2/95 (2,1%)	1/34 (2,9%)	0,149
Гематурия	127/366 (34,7%)	76/237 (32,1%)	33/95 (34,7%)	18/34 (52,9%)	0,057
Маточное кровотечение	5/254 (2%)	4/165 (2,4%)	1/64 (1,6%)	0/25 (0%)	> 0,999
Кровотечение из уха	3/366 (0,8%)	2/237 (0,8%)	1/95 (1,1%)	0/34 (0%)	> 0,999
Геморрагическая сыпь	1/367 (0,3%)	1/238 (0,4%)	0/95 (0%)	0/34 (0%)	> 0,999

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.



Таблица 4. Частота развития и локализация кровотечений у пациентов на фоне приема полных доз ПОАК

Событие	Все пациенты, принимавшие полные дозы (n = 119)	Ривароксабан 20 мг/сут (n = 68)	Апиксабан 10 мг/сут (n = 51)	p
Кровотечение	68/119 (57,1%)	37/68 (54,4%)	31/51 (60,8%)	0,487
Количество зон кровотечения:	0,9 (±1) 1 (0-1)	0,9 (±1) 1 (0-1,3)	0,8 (±0,9) 1 (0-1)	0,911
■ 0	51/119 (42,9%)	31/68 (45,6%)	20/51 (39,2%)	
■ 1	42/119 (35,3%)	20/68 (29,4%)	22/51 (43,1%)	
■ 2	19/119 (16%)	13/68 (19,1%)	6/51 (11,8%)	
■ 3	6/119 (5%)	3/68 (4,4%)	3/51 (5,9%)	
■ 4	0/119 (0%)	0/68 (0%)	0/51 (0%)	
■ 5	1/119 (0,8%)	1/68 (1,5%)	0/51 (0%)	
Кровоизлияние в глаз	8/118 (6,8%)	4/67 (6%)	4/51 (7,8%)	0,725
Носовое кровотечение	4/118 (3,4%)	3/67 (4,5%)	1/51 (2%)	0,633
Кровоточивость десен	1/118 (0,8%)	0/67 (0%)	1/51 (2%)	0,432
Кровохарканье	1/118 (0,8%)	0/67 (0%)	1/51 (2%)	0,432
Желудочно-кишечное кровотечение	13/119 (10,9%)	11/68 (16,2%)	2/51 (3,9%)	0,034
Верхние отделы ЖКТ	6/119 (5%)	4/68 (5,9%)	2/51 (3,9%)	0,699
Нижние отделы ЖКТ	7/119 (5,9%)	7/68 (10,3%)	0/51 (0%)	0,019
Кровоизлияние после процедур	2/118 (1,7%)	1/67 (1,5%)	1/51 (2%)	> 0,999
Кровотечение из мелких ран	3/118 (2,5%)	0/67 (0%)	3/51 (5,9%)	0,078
Избыточные гематомы после ушиба	5/118 (4,2%)	2/67 (3%)	3/51 (5,9%)	0,651
Гематома (синяк/петехии) без ушиба	12/118 (10,2%)	8/67 (11,9%)	4/51 (7,8%)	0,466
Гемартроз	1/118 (0,8%)	0/67 (0%)	1/51 (2%)	0,432
Гематурия	48/118 (40,7%)	28/67 (41,8%)	20/51 (39,2%)	0,778
Маточное кровотечение	1/82 (1,2%)	0/46 (0%)	1/36 (2,8%)	0,439
Кровотечение из уха	3/118 (2,5%)	2/67 (3%)	1/51 (2%)	> 0,999
Геморрагическая сыпь	1/119 (0,8%)	1/68 (1,5%)	0/51 (0%)	> 0,999

использовании ривароксабана по отношению к апиксабану составил 1,08 (95% ДИ 0,64–1,82; $p = 0,762$).

Риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ОР 4,12; 95% ДИ 0,93–18,3; $p = 0,034$), в частности кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ($p = 0,019$), был выше у пациентов, принимавших ривароксабан 20 мг/сут, по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 10 мг/сут. Отмечалась тенденция к более высокой частоте кровотечений из мелких ран при использовании полных доз апиксабана ($p = 0,078$) (табл. 4).

Сравнение редуцированных доз

Пациенты, принимавшие апиксабан 5 мг/сут, были статистически значимо старше пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,014$) и дабигатрана этексилат ($p = 0,001$). Пациенты, принимавшие ривароксабан, были несколько старше пациентов, получавших дабигатрана этексилат ($p = 0,054$). Пациенты, принимавшие апиксабан, характеризовались тенденцией к более низкому индексу массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами, получавшими ривароксабан и дабигатрана этексилат ($p = 0,059$). Пациенты, принимавшие дабигатрана этексилат, характеризовались статисти-

чески значимо более высокими баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,015$). Различия в отношении данного показателя при сравнении других групп не были статистически значимыми ($p = 0,115$). Пациентам, принимавшим дабигатрана этексилат, было назначено статистически значимо больше препаратов, чем пациентам, получавшим апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,019$), и несколько больше, чем пациентам, принимавшим ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,064$). Пациенты, получавшие апиксабан 5 мг/сут, имели более высокую концентрацию креатинина и меньшую СКФ по СКD-EPI по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,019$ и $p = 0,061$ соответственно) и дабигатрана этексилат ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Пациенты, принимавшие ривароксабан, характеризовались более высоким уровнем креатинина ($p = 0,042$) и более низкой СКФ ($p = 0,061$) по сравнению с лицами, получавшими дабигатрана этексилат. У пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо чаще отмечался сахарный диабет по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан в редуцированной дозе ($p = 0,022$) (табл. 5).



Таблица 5. Характеристика пациентов на фоне приема редуцированных доз ПАОАК

Характеристика	Все пациенты, принимавшие полные дозы (n = 248)	Ривароксабан 15 мг/сут (n = 170)	Апиксабан 5 мг/сут (n = 44)	Дабигатрана этексилат 220 мг/сут (n = 34)	p
Пол:					0,61
■ мужской	76/248 (30,6%)	51/170 (30%)	16/44 (36,4%)	9/34 (26,5%)	
■ женский	172/248 (69,4%)	119/170 (70%)	28/44 (63,6%)	25/34 (73,5%)	
Возраст, лет	85,6 (±4,1) 84 (82-89)	85,4 (±4,1) 84 (82-89)	87,3 (±4) 87,5 (84-90)	84 (±3,8) 83,5 (81,3-85,8)	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,4 (±5,3) 27,8 (24,5-31,8)	28,7 (±5,3) 28,3 (24,5-32,1)	26,5 (±4,9) 26,2 (23,5-29,4)	29,3 (±5,5) 27,9 (25,1-32,3)	0,059
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	6 (5-7)	0,02
HAS-BLED, балл:	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,994
■ 1	36/248 (14,5%)	22/170 (12,9%)	8/44 (18,2%)	6/34 (17,6%)	
■ 2	119/248 (48%)	87/170 (51,2%)	18/44 (40,9%)	14/34 (41,2%)	
■ 3	63/248 (25,4%)	40/170 (23,5%)	12/44 (27,3%)	11/34 (32,4%)	
■ 4	30/248 (12,1%)	21/170 (12,4%)	6/44 (13,6%)	3/34 (8,8%)	
HAS-BLED ≥ 3 баллов	93/248 (37,5%)	61/170 (35,9%)	18/44 (40,9%)	14/34 (41,2%)	0,739
Количество ЛС	7 (6-8)	7 (6-8)	6 (5-8)	8 (7-9)	0,023
Количество ЛС ≥ 5	222/240 (92,5%)	151/163 (92,6%)	39/43 (90,7%)	32/34 (94,1%)	0,868
Креатинин, мкмоль/л	99 (87,7-119)	99 (87,8-119)	109 (95,5-136,5)	95,8 (77-104,5)	0,001
СКД-ЕРІ	48,6 (39,7-57)	48,8 (40,1-54,7)	42,2 (31,9-52,9)	57,5 (44,1-64,5)	0,003
ХБП	194/242 (80,2%)	136/167 (81,4%)	37/43 (86%)	21/32 (65,6%)	0,069
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	205 (164-249)	200 (161-249)	207,5 (159,3-242,5)	209 (187,5-269,5)	0,389
Тромбоциты < 150 × 10 ⁹ /л	34/245 (13,9%)	24/169 (14,2%)	8/44 (18,2%)	2/32 (6,3%)	0,335
Злокачественные новообразования	22/247 (8,9%)	13/169 (7,7%)	3/44 (6,8%)	6/34 (17,6%)	0,176
Тип ФП:					0,482
■ постоянная	130/243 (53,5%)	85/166 (51,2%)	27/44 (61,4%)	8/33 (54,5%)	
■ пароксизмальная или персистирующая	113/243 (46,5%)	81/166 (48,8%)	17/44 (38,6%)	15/33 (45,5%)	
АГ	240/246 (97,6%)	163/168 (97%)	44/44 (100%)	33/34 (97,1%)	0,675
ИБС	172/247 (69,6%)	118/169 (69,8%)	29/44 (65,9%)	25/34 (73,5%)	0,765
СД	67/247 (27,1%)	54/169 (32%)	5/44 (11,4%)	8/34 (23,5%)	0,021
ПИКС	64/247 (25,9%)	48/169 (28,4%)	11/44 (25%)	5/34 (14,7%)	0,248
ХСН ≥2А	219/248 (88,3%)	149/170 (87,6%)	38/44 (86,4%)	32/34 (94,1%)	0,542
ОНМК в анамнезе	57/246 (23,2%)	41/168 (24,4%)	8/44 (18,2%)	8/34 (23,5%)	0,683
Индекс коморбидности Чарлсона	9 (8-11)	9,5 (8-11)	9 (8,8-10)	9 (8-10)	0,382

Частота развития кровотечений среди пациентов, принимавших редуцированные дозы, составила 51,2% (95% ДИ 44,8–57,6), среди получавших ривароксабан 15 мг/сут – 47,6% (95% ДИ 39,8–55,4), принимавших апиксабан 5 мг/сут – 56,8% (95% ДИ 41–72,6), дабигатрана этексилат 220 мг/сут – 61,8% (95% ДИ 44–79,6). Статистически значимых различий в отношении частоты осложнений в зависимости от применяемого препарата не выявлено (p = 0,231). ОР развития кровотечений при использовании дабигатрана этексилата составил 1,3 (95% ДИ 0,95–1,78) по отношению к ривароксабану (p = 0,107) и 1,09 (95% ДИ 0,74–1,59) по отношению к апиксабану (p = 0,666). ОР развития кровотечений при использовании апиксабана 5 мг/сут по отношению к ривароксабану 15 мг/сут составил 1,19 (95% ДИ 0,88–1,62; p = 0,262).

Плотность событий при назначении редуцированных доз препаратов составила 37 случаев (95% ДИ 31,9–42,8) на 100 пациенто-лет, среди пациентов, принимавших ривароксабан 15 мг/сут, – 34,1 случая

(95% ДИ 28,2–40,9) на 100 пациенто-лет, апиксабан 5 мг/сут – 44,6 случая (95% ДИ 31,1–62,1) на 100 пациенто-лет, дабигатрана этексилат 220 мг/сут – 43,2 случая (95% ДИ 28,9–62) на 100 пациенто-лет. IRR развития кровотечений при использовании апиксабана 5 мг/сут составил 1,31 (95% ДИ 0,82–2,09) по отношению к ривароксабану 15 мг/сут (p = 0,262) и 1,03 (95% ДИ 0,58–1,85) по отношению к дабигатрана этексилату (p = 0,911), IRR развития кровотечений на фоне применения дабигатрана этексилата по отношению к ривароксабану 15 мг/сут составил 1,27 (95% ДИ 0,79–2,03; p = 0,33).

При сравнительном анализе установлено, что пациенты, принимавшие апиксабан 5 мг/сут, были статистически значимо старше пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут (p = 0,014) и дабигатрана этексилат (p = 0,001). Пациенты, принимавшие ривароксабан, были несколько старше пациентов, получавших дабигатрана этексилат (p = 0,054). Пациенты, принимавшие апиксабан, характеризовались тенденцией к более низкому ИМТ по сравнению



Таблица 6. Частота развития и локализация кровотечений у пациентов на фоне приема редуцированных доз ПООК

Событие	Все пациенты, принимающие полные дозы	Ривароксабан 15 мг/сут	Апиксабан 5 мг/сут	Дабигатрана этексилат 220 мг/сут	p
Кровотечение	127/248 (51,2%)	81/170 (47,6%)	25/44 (56,8%)	21/34 (61,8%)	0,231
Количество зон кровотечения:	0,7 (±0,9) 1 (0-1)	0,7 (±0,9) 0 (0-1)	0,8 (±0,9) 1 (0-1)	0,9 (±0,8) 1 (0-1)	0,298
■ 0	121/248 (48,8%)	89/170 (52,4%)	19/44 (43,2%)	13/34 (38,2%)	
■ 1	87/248 (35,1%)	55/170 (32,4%)	18/44 (40,9%)	14/34 (41,2%)	
■ 2	28/248 (11,3%)	18/170 (10,6%)	4/44 (9,1%)	6/34 (17,6%)	
■ 3	10/248 (4%)	6/170 (3,5%)	3/44 (6,8%)	1/34 (2,9%)	
■ 4	1/248 (0,4%)	1/170 (0,6%)	0/44 (0%)	0/34 (0%)	
■ 5	1/248 (0,4%)	1/170 (0,6%)	0/44 (0%)	0/34 (0%)	
Кровоизлияние в глаз	6/248 (2,4%)	3/170 (1,8%)	2/44 (4,5%)	1/34 (2,9%)	0,343
Носовое кровотечение	14/248 (5,6%)	10/170 (5,9%)	4/44 (9,1%)	0/34 (0%)	0,248
Кровоточивость десен	3/248 (1,2%)	2/170 (1,2%)	0/44 (0%)	1/34 (2,9%)	0,428
Кровохарканье	3/248 (1,2%)	1/170 (0,6%)	1/44 (2,3%)	1/34 (2,9%)	0,234
Желудочно-кишечное кровотечение	40/248 (16,1%)	27/170 (15,9%)	10/44 (22,7%)	3/34 (8,8%)	0,251
Верхние отделы ЖКТ	20/248 (8,1%)	13/170 (7,6%)	6/44 (13,6%)	1/34 (2,9%)	0,228
Нижние отделы ЖКТ	20/248 (8,1%)	14/170 (8,2%)	4/44 (9,1%)	2/34 (5,9%)	0,88
Кровоизлияние после процедур	3/248 (1,2%)	1/170 (0,6%)	1/44 (2,3%)	1/34 (2,9%)	0,234
Кровотечение из мелких ран	7/248 (2,8%)	7/170 (4,1%)	0/44 (0%)	0/34 (0%)	0,332
Избыточные гематомы после ушиба	7/248 (2,8%)	4/170 (2,4%)	1/44 (2,3%)	2/34 (5,9%)	0,411
Гематома (синяк/петехии) без ушиба	12/248 (4,8%)	9/170 (5,3%)	2/44 (4,5%)	1/34 (2,9%)	> 0,999
Гемартроз	3/248 (1,2%)	1/170 (0,6%)	1/44 (2,3%)	1/34 (2,9%)	0,234
Гематурия	79/248 (31,9%)	48/170 (28,2%)	13/44 (29,5%)	18/34 (52,9%)	0,017
Маточное кровотечение	4/172 (2,3%)	4/119 (3,4%)	0/28 (0%)	0/25 (0%)	> 0,999

с пациентами, получавшими ривароксабан и дабигатрана этексилат ($p = 0,059$). Пациенты, принимавшие дабигатрана этексилат, характеризовались статистически значимо более высокими баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,015$). Различия в отношении данного показателя при сравнении других групп не были статистически значимыми ($p = 0,115$). Пациентам, принимавшим дабигатрана этексилат, было назначено статистически значимо больше препаратов по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан 5 мг/сут ($p = 0,019$), и несколько больше по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,064$). Пациенты, получавшие апиксабан 5 мг/сут, имели более высокую концентрацию креатинина и меньшую СКФ по СКД-ЕРІ, чем пациенты, принимавшие ривароксабан 15 мг/сут ($p = 0,019$ и $p = 0,061$ соответственно) и дабигатрана этексилат ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Пациенты, принимавшие ривароксабан, характеризовались более высоким уровнем креатинина ($p = 0,042$) и более низкой СКФ ($p = 0,061$) по сравнению с лицами, получавшими дабигатрана этексилат. У пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо чаще отмечали сахарный диабет по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан в редуцированной дозе ($p = 0,022$).

Риск развития гематурии при использовании дабигатрана этексилата был статистически значимо выше, чем на фоне применения ривароксабана 15 мг/сут

(ОР 1,87; 95% ДИ 1,25–2,81; $p = 0,008$), и несколько выше, чем в случае применения апиксабана 5 мг/сут (ОР 1,79; 95% ДИ 1,01–3,17; $p = 0,061$) (табл. 6).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании наиболее часто назначаемым ПООК для профилактики тромбэмболических осложнений у пациентов с ФП старше 80 лет был ривароксабан – 64,9%. Апиксабан принимали 25,9%, а дабигатрана этексилат – 9,3% пациентов. Частота встречаемости КЗНК на фоне приема всех ПООК составила 53,1% (95% ДИ 47,9–58,4), несмотря на то, что частота развития КЗНК в зависимости от применяемого ПООК несколько варьировала, статистически значимых различий в отношении развития кровотечений между исследуемыми группами не выявлено (ривароксабан – 49,6% (95% ДИ 43–56,1), апиксабан – 58,9% (95% ДИ 48,5–69,4), дабигатрана этексилат – 61,8% (95% ДИ 44–79,6); $p = 0,173$). Более высокая частота развития КЗНК на фоне применения апиксабана по сравнению с ривароксабаном может быть обусловлена неоднородностью выборки. Так, пациенты, принимавшие апиксабан, чаще имели факторы риска кровотечений: назначение более возрастным пациентам ($p = 0,052$), пациентам с низкими показателями СКФ ($p = 0,018$), высоким уровнем креатинина ($p = 0,014$) и тромбоцитопенией ($p = 0,055$). Это косвенно отражает сопоставимый профиль безопасности апиксабана по сравнению с другими ПООК в группе пациентов с наличием множества факторов риска кровотечений. Плотность событий



составила 42,8 случая (95% ДИ 38–48,1) на 100 пациенто-лет, также без статистической значимости различий между ПОАК. По структуре кровотечений на фоне приема всех ПОАК наиболее часто отмечались гематурия (34,7%) и кровотечения из ЖКТ (14,4%). Вместе с тем наблюдалась тенденция к более высокой частоте развития гематурии среди пациентов, принимавших дабигатран, – 52,9% ($p = 0,057$). Нередко регистрировались гематомы без ушиба (6,6%), носовые кровотечения (4,9%), кровоизлияния в глаз (3,8%).

Полученные данные показывают, что в нашей популяции пациентов аписабан используется в два раза реже, чем ривароксабан, несмотря на то, что его преимущества показаны в ряде фармакологических согласительных документов: критерии Бирса [18], критерии ОАК-FORTA (Oral Anticoagulants Fit for the Aged, оральные антикоагулянты, подходящие для пожилых пациентов) [19–21]. Аписабан также продемонстрировал безопасность в крупных метаанализах [10, 22]. Так, F. Ma и соавт. [22] провели метаанализ 19 РКИ с участием 85 826 пациентов и оценили риски КЗНК у пациентов с ФП. В качестве оценочного индекса использовали поверхность под кумулятивными ранжирующими кривыми (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA), где большее значение SUCRA указывает на меньший риск кровотечения и большую безопасность. Согласно рейтинговой таблице, безопасность ПОАК распределилась следующим образом: аписабан (SUCRA, 93,9), антагонисты витамина К (SUCRA, 47,7), дабигатран (SUCRA, 40,3), ривароксабан (SUCRA, 35,9), что свидетельствует о более высоком профиле безопасности аписабана.

Другой метаанализ Y. Wang и соавт. [10] включал в себя анализ 35 наблюдательных исследований с участием 2 356 201 пациента. Исследователи сравнили риск развития кровотечений на фоне применения разных ПОАК и варфарина. Показано, что пациенты, получающие аписабан, имеют более низкий риск больших кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими варфарин (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,71; $p < 0,001$), в отличие от пациентов, принимающих ривароксабан, у которых риск аналогичен таковому на фоне приема варфарина (ОР 0,98; 95% ДИ 0,91–1,06; $p = 0,60$).

Наши результаты показали высокую частоту встречаемости КЗНК и высокую плотность событий, что согласуется с доступными данными литературы. Так, в исследовании ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [9] приняли участие 14 264 пациента, которые рандомно были отобраны в группы ривароксабана или варфарина, а также разделены по возрасту. Согласно данным, КЗНК на фоне приема ПОАК были зарегистрированы у 10,4% пациентов младше 55 лет, что соответствует 6,93 случая на 100 пациенто-лет, у 12% пациентов в возрасте 55–64 лет (8,2 случая на 100 пациенто-лет), 14,3% в возрасте 65–74 лет (10,28 случая на 100 паци-

енто-лет), 17,3% пациентов 75–84 лет (13,77 случая на 100 пациенто-лет), 17,9% пациентов старше 85 лет (16,8 случая на 100 пациенто-лет). Прослеживается связь возраста пациента с частотой возникновения КЗНК: чем старше пациент, тем чаще возникают эпизоды кровотечений. Анализ также показал, что общая частота всех кровотечений (больших и КЗНК) выше у пациентов ≥ 75 лет, принимающих ривароксабан, по сравнению с пациентами этой же группы, получающими варфарин. В то же время у пациентов младше 75 лет различий не выявлено ($p = 0,009$).

В исследовании F. Catalani и соавт. [13] осуществлен проспективный анализ безопасности терапии ПОАК у 518 пациентов в возрасте ≥ 75 лет в течение года. У очень пожилых пациентов (Ме возраста – 88 [86; 90] лет) наблюдалась значительно более высокая частота развития КЗНК по сравнению с пациентами старческого возраста (Ме возраста – 79 [77; 82] лет) (13,24 против 6,69%, ОР 2,13; 95% ДИ 1,17–3,92).

В ретроспективном исследовании A. Abdullah и соавт. [11] изучили 114 медицинских карт пациентов с ФП (64 пациента получали ривароксабан, 80 – аписабан) (Ме возраста – 69,5 [63; 74] года) из Малайзии. В общей сложности было зарегистрировано 17,4% КЗНК (17,2% на ривароксабана и 17,5% на аписабана).

В крупном регистре GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation, антикоагулянты, применяемые при ФП) [23], где были обследованы 52 032 пациента в возрасте ≥ 18 лет с ФП (средний возраст – 71 год), частота КЗНК составила 1,10 (95% ДИ 1,01–1,20) на 100 пациенто-лет в течение года. Тем не менее полученный нами процент частоты встречаемости и плотности событий развития КЗНК в несколько раз выше, чем в исследованиях других авторов. Это может быть обусловлено высокой возрастной категорией исследуемой нами выборки пациентов (возраст старше 80 лет, средний возраст – $85,1 \pm 4$ года). Кроме того, при расчете плотности событий мы учитывали не только факт кровотечений за период наблюдения, но и количество зон КЗНК.

Полученные в нашем исследовании данные о структуре кровотечений также оказались сопоставимы с данными более ранних исследований [6, 11, 13, 23], в которых наиболее частая локализация КЗНК приходилась на область ЖКТ, мочеполовых путей, кожных покровов, области носа и глаз.

В крупном регистре GARFIELD-AF [23] наиболее частыми локализациями КЗНК были глаза, уши, нос и кожа (36,6%), а также ЖКТ (21,4%) и мочеполовой тракт (22,1%).

В исследовании F. Catalani и соавт. [13] КЗНК чаще возникали в ЖКТ – 47% и мочеполовом тракте – 32,6%.

В ретроспективном исследовании A. Abdullah и соавт. [11] среди КЗНК чаще встречалась гематурия (для ривароксабана – 9,4%, для аписабана – 3,8%). Регистрировались также кровоточивость десен (ри-



вароксабан – 1,6%, аписксабан – 5%) и гематомы (ривароксабан – 3,1%, аписксабан – 3,8%), по одному случаю кровохарканья на каждый ПОАК (1,6% для ривароксабана и 1,3% для аписксабана). Конъюнктивальное, носовое и ректальное кровотечение встречалось по одному разу на фоне приема аписксабана (1,3%). Зарегистрирован один случай острого гастрита с кровотечением на фоне приема ривароксабана (1,6%).

В проспективном наблюдательном многоцентровом когортном исследовании L. Franco и соавт. [6] наиболее частыми типами КЗНК были макроскопическая гематурия (17,6%), кожные или подкожные гематомы (17,6%), носовое кровотечение (15,6%), ректальное кровотечение (14,1%) и мышечные гематомы (11,2%). Реже встречались кровохарканье (4,9%), мелена и кровоизлияние в брюшную полость или малый таз (по 3,9%), кровавая рвота, анемия или гемоторакс (по 2,3%), десневое кровотечение и кровотечение из половых органов (по 1%). Зафиксирован один случай кровоизлияния в околоушную железу (0,5%).

Заключение

Основу лечения пациентов с ФП составляет антикоагулянтная терапия, но наряду с защитой от тромбэмболии антикоагулянты несут в себе риск развития кровотечений, которые могут варьировать по степе-

ни тяжести. В современной клинической практике особое внимание уделяется большему и жизнеугрожающим кровотечениям, однако роль КЗНК, согласно последним исследованиям, также значительна. Подобные кровотечения приносят дискомфорт пациенту, что нередко приводит к нарушению схемы приема ПОАК и/или полной отмене терапии, тем самым увеличивая риск тромбоза. Данная проблема наиболее актуальна для пациентов гериатрического профиля, что связано с особенностями метаболизма антикоагулянтов. С возрастом у людей наблюдаются изменения в работе печени, почек, а также в составе крови, что приводит к различным изменениям фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК. В нашем исследовании показано, что более чем у половины пациентов старше 80 лет с ФП на фоне приема ПОАК развиваются КЗНК.

Информация о высокой распространенности КЗНК позволит медицинским работникам быть более настороженными в отношении устранения факторов, влияющих на развитие подобных кровотечений. Таким образом, с учетом значимости и высокой частоты встречаемости КЗНК целесообразно, чтобы будущие исследования в отношении безопасности ПОАК включали информацию не только о частоте возникновения КЗНК, но и о факторах риска их развития. ➔

Литература

1. Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года. Распоряжение Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р.
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (7): 4594.
3. Праскурничий Е.А., Морозова О.И. Клинический статус и бремя фибрилляции предсердий у лиц с ожирением: оценка эффектов реализации программ по контролю массы тела. Вестник современной клинической медицины. 2021; 14 (4): 15–26.
4. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 2847.
5. Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A.C. et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J. Thromb. Haemost. 2015; 13 (11): 2119–2126.
6. Franco L., Becattini C., Vanni S. et al. Clinically relevant non-major bleeding with oral anticoagulants: non-major may not be trivial. Blood Transfus. 2018; 16 (4): 387–391.
7. Bassand J.P., Virdone S., Badoz M. et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. Blood Adv. 2021; 5 (4): 1081–1091.
8. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M. et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017; 103 (8): 623–628.
9. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014; 130 (2): 138–146.
10. Wang Y.P., Kehar R., Iansavitchene A. et al. Bleeding risk in nonvalvular atrial fibrillation patients receiving direct oral anticoagulants and warfarin: a systematic review and meta-analysis of observational studies. TH Open. 2020; 4 (3): e145–e152.
11. Abdullah A.S., Tan H.P., Mohd Saffian S. Bleeding and thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with apixaban or rivaroxaban. Malays J. Med. Sci. 2022; 29 (2): 164–172.
12. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011; 123 (21): 2363–2372.



- Catalani F, Campello E, Occhipinti G. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a prospective single-centre cohort study. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18 (7): 1941–1949.
- Tittl L., Marten S., Naeue C., Beyer-Westendorf J. 5-year outcomes from rivaroxaban therapy in atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb. Res.* 2021; 202: 24–30.
- O'Brien E.C., Holmes D.N., Thomas L.E. et al. Prognostic significance of nuisance bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2018; 138 (9): 889–897.
- Rusin G., Koniecznyńska M., Natorka J. et al. Low bleeding acceptance is associated with increased death risk in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2024; 57 (1): 155–163.
- Schulman S., Kearon C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 692–694.
- Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Воробьева А.Е. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). Безопасность и риск фармакотерапии. 2024. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>.
- Сычев Д.А., Черняева М.С., Ниязов Р.Р. и др. Список EURO-FORTA (Fit for The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2024; 33 (1): 73–80.
- Pazan F, Collins R, Gil V.M. et al. A structured literature review and international consensus validation of FORTA labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging.* 2020; 37 (7): 539–548.
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020; 16 (6): 984–993.
- Ma F, Xu W, Chen J. et al. Non-major bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023; 79 (8): 1013–1022.
- Kakkar A.K., Mueller I, Bassand J.P. et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am. Heart J.* 2012; 163 (1): 13–19.e1.

Frequency and Structure of Clinically Relevant Non-Major Bleeding During Direct Oral Anticoagulants in Patients Over 80 Years Old with Non-Valvular Atrial Fibrillation

M.S. Chernyaeva, PhD^{1,2}, M.A. Rozhkova³, A.P. Kondrakhin, PhD^{1,4}, A.A. Pogodina⁴, I.N. Makhmudov³, D.A. Alisultanov³, L.A. Yegorova, PhD¹, O.M. Maslennikova, PhD¹, N.V. Lomakin, PhD^{5,6}, D.A. Sychev, PhD, Prof.⁵

¹ Central State Medical Academy of Department of President Affairs

² Hospital for War Veterans № 2

³ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

⁶ Central Clinical Hospital with at Ambulant Clinic

Contact person: Marina S. Chernyaeva, doctor@chernyaeva.ru

The purpose of this study was to study the incidence and structure of clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) while taking direct oral anticoagulants (DOACs) in patients 80 years of age and older with non-valvular atrial fibrillation (AF) in real clinical practice.

Material and methods. The study included 367 patients with non-valvular AF, 80 years and older (median age 84 [82; 88] years, 69.5% women), while taking DOACs. To assess the incidence and structure of CRNMB, medical documentation (outpatient and inpatient records) was analyzed prospectively. The study used the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) bleeding criteria. The observation period for patients was 12 months.

Results. The most frequently prescribed DOACs for the prevention of thromboembolic complications in patients with AF over 80 years of age was rivaroxaban – 64.9%, apixaban was taken – 25.9%, and dabigatran etexilate – 9.3%. The incidence of CRNMB while taking all DOACs was 53.1% (95% CI 47.9–58.4), while no statistically significant differences in the development of bleeding were detected between DOACs ($p = 0.173$). The event density was 42.8 cases (95% CI 38–48.1) per 100 patient-years, also without statistical significance of differences between DOACs. According to the structure of bleeding while taking all DOACs, hematuria (34.7%) and bleeding from the gastrointestinal tract (14.4%) were most often observed, however, there was a tendency to a higher incidence of hematuria among patients taking dabigatran etexilate – 52.9% ($p = 0.057$). Hematomas without bruising (6.6%), nosebleeds (4.9%), and hemorrhages in the eye (3.8%) were also often recorded.

Conclusion. In patients over 80 years of age with non-valvular AF treated with DOACs, developed CRNMB was detected in more than half of the cases. Although CRNMB does not pose a threat to life, it has a significant impact on the patient's quality of life and can lead to disruption of the treatment regimen or complete discontinuation of DOACs. Given the extremely high incidence of this type of bleeding in geriatric patients, clinicians need to be especially vigilant regarding the prevention of CRNMB.

Keywords. Direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, clinically relevant non-major bleeding, elderly patient, adverse drug reactions



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Предиктивная ценность квартилей высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в течение года с момента госпитализации

О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,2}, А.И. Кочетков, к.м.н.¹,
Ю.С. Белозерских^{1,3}

Адрес для переписки: Алексей Иванович Кочетков, ak_info@list.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Белозерских Ю.С. Предиктивная ценность квартилей высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в течение года с момента госпитализации. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-40-46

Введение. Высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ассоциирован с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Однако аналогичные данные для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) противоречивы.

Цель – изучить влияние квартилей вч-СРБ на риск летальных исходов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы. В исследование было включено 372 пациента, которых разделили на четыре группы в зависимости от квартилей (К) уровней вч-СРБ (К1: вч-СРБ < 3,96 мг/л, К2: вч-СРБ от 3,96 до < 5,07 мг/л, К3: вч-СРБ 5,07–6,13 мг/л, К4: вч-СРБ > 6,13 мг/л). Первичными конечными точками были: 1) сердечно-сосудистая смерть (ССС)/нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)/нефатальный инсульт; 2) ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН. Период наблюдения составил 12 месяцев с момента исходной госпитализации.

Результаты. За период наблюдения (медиана – 367 дней) умерли 65 (17,5%) пациентов. Первичная конечная точка «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт» зарегистрирована у 62 (16,7%) пациентов, первичная конечная точка «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН» – у 73 (19,6%) пациентов. После поправки на ковариаты установлено, что повышение уровня вч-СРБ на каждый квартиль независимо ассоциировано с конечной точкой «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт» (отношение шансов 1,37; 95%-ный доверительный интервал 1,08–2,74; $p = 0,012$) и конечной точкой «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН» (отношение шансов 1,31; 95%-ный доверительный интервал 1,05–1,62; $p = 0,017$)

Вывод. вч-СРБ может служить надежным прогностическим маркером у пациентов с ХСНсФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, исходы, прогноз, высокочувствительный С-реактивный белок

Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – гетерогенный синдром, поражающий в основном лиц старше 50 лет, имеющих в анамнезе сопутствующую соматическую патологию, в частности заболевания сердечно-сосу-

дистой системы, и некардиальную патологию, что затрудняет диагностику ХСНсФВ и трактовку симптомов в виде одышки или периферических отеков и цианоза, неспецифичных для ХСНсФВ [1]. Точный механизм развития ХСНсФВ не определен [2]. Одной из причин считается хроническое вялотекущее



воспаление [3]: именно воспаление может быть ключевым фактором развития и прогрессирования как ХСНсФВ, так и ассоциированных с ней сопутствующих заболеваний. Подробная характеристика прогностической значимости увеличения уровней маркеров воспаления может дать представление о патофизиологии ХСНсФВ и определить дальнейшую тактику лечения [4, 5].

Данные исследований позволяют констатировать, что бремя неблагоприятных исходов, ассоциированных с ХСНсФВ, достаточно высокое, хотя и ниже, чем у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса [6, 7]. В европейской популяции смертность от всех причин у пациентов с ХСНсФВ составляет 9–10%, а в ее структуре доля фатальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми событиями, может достигать 47,2% [7]. Согласно эпидемиологическим данным, сердечно-сосудистые события в целом являются наиболее частыми причинами смерти пациентов с ХСНсФВ – до 70% всех фатальных исходов [6]. Распространенность инсульта достигает 4–6% [8], риск повторной госпитализации в течение 6–12 месяцев – 17–28% [7].

Возрастает интерес к новым маркерам, определяющим прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако в проведенных исследованиях принимали участие либо пациенты с острой сердечной недостаточностью, либо больные ХСН с низкой фракцией выброса [9–13]. При этом крупномасштабные клинические испытания по оценке роли такого маркера, как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) и противовоспалительного лечения при ХСНсФВ все еще отсутствуют.

Цель – изучить влияние квартилей вч-СРБ на риск развития летальных исходов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

Протокол настоящего исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания от 12 сентября 2023 г. № 9). *Критерии включения:* возраст 18 лет и старше; наличие ХСНсФВ; факт госпитализации в стационар по поводу декомпенсации ХСН (наличие результатов исследования уровня вч-СРБ в течение первых 24 часов с момента госпитализации в сыворотке крови).

Критерии неключения: возраст младше 18 лет; беременность, лактация; ФВ левого желудочка < 50%; системные иммуновоспалительные заболевания; острые воспалительные заболевания любых органов и систем; онкологические заболевания; использование заместительной почечной терапии; тяжелая гипотония вследствие известной причины, которая могла стать причиной декомпенсации ХСН; желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма; брадиаритмии и нарушения проводимости, которые могли вызвать декомпенсацию ХСН; тромбоэмболия легочной артерии; идиопатическая дилатационная кардиомиопатия; лекарственно-индуцированная декомпенсация ХСН; уровень гемоглобина < 60 г/л; острое кровотечение; низкая приверженность пациента ранее назначенной медикаментозной терапии ХСН; злоупотребление ал-

коголем/наркотическими средствами/психоактивными веществами; перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 за менее чем шестимесячный период до госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН; другие известные причины, которые, по мнению исследователя, способны привести к декомпенсации ХСН.

В ходе исследования, в соответствии с критериями включения/невключения, было изучено и отобрано 400 историй болезни пациентов (217 (54,3%) мужчин, 183 (45,7%) женщины; медиана возраста – 73,1 [64,1; 83,4] года), госпитализированных в кардиологическое отделение и отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных Городской клинической больницы им С.И. Спасокоцкого с 1 января 2018 г. по 31 августа 2021 г. В период исходной госпитализации умерли 28 (7%) пациентов. Причина смерти – декомпенсация сердечной недостаточности. В окончательный анализ (анализ неблагоприятных событий в течение года с момента исходной госпитализации) включено 372 пациента (медиана возраста – 72,6 [63,3; 82,8] года). Пациентов с IV функциональным классом (ФК) по NYHA (The New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) насчитывалось 59 (15,9%), с III ФК по NYHA – 295 (79,3%), с II ФК по NYHA – 18 (4,8%). Период наблюдения составил один год после выписки из стационара с момента исходной госпитализации.

Критериями исключения из исследования были беременность, диагностированное онкологическое заболевание или какое-либо системное иммуновоспалительное заболевание, заместительная почечная терапия, проводимая во время наблюдения и исходной госпитализации.

У всех пациентов при первичной госпитализации в первые сутки помимо лабораторного и инструментального обследований, согласно предварительному клиническому диагнозу, определяли уровень вч-СРБ в сыворотке крови высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью биохимических анализаторов AU-480 и AU-680, Beckman Coulter, калибратор CRP Latex Calibrator Normal Set (США). Эхокардиографические исследования выполнялись на ультразвуковых аппаратах Toshiba Aplio 500 (Япония), Philips Affinity 70 (США), GE LOGIQ E (Китай) с датчиками 2,5 МГц согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [14]. Проведен анализ:

- 1) первичных комбинированных конечных точек:
 - ✓ сердечно-сосудистая смерть (ССС)/нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)/нефатальный инсульт;
 - ✓ СССР/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН;
- 2) вторичных конечных точек:
 - ✓ фатальный ИМ;
 - ✓ нефатальный ИМ;
 - ✓ фатальный инсульт;
 - ✓ нефатальный инсульт;
 - ✓ госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.

Данные о конечных точках были получены с помощью системы ЕМИАС: ЕМК, АС-стационар, изучены истории



болезни пациентов и осуществлен телефонный контроль (получение информации у лечащих врачей пациентов). При *статистическом анализе* использовали приложения IBM SPSS Statistics 27. Нулевую гипотезу о соответствии распределения нормальному закону проверяли исходя из критерия Шапиро – Уилка. При выполнении множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Для проверки гипотезы о различиях качественных данных использовали таблицы сопряженности, критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Независимое влияние квартиля вч-СРБ на исходы в течение периода наблюдения оценивали на основании регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст, пол, наличие сахарного диабета, инсульта и ИМ в анамнезе, ФК сердечной недостаточности по NYHA, уровни систолического артериального давления, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, фракцию выброса левого желудочка, применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов. Статистическую значимость различий в исходах в течение периода наблюдения анализировали с помощью log-rank-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 372 пациентов, выписанных из стационара после исходной госпитализации, в течение периода наблюдения (367 [367; 367] дней) умерли 65 (17,5%). Первичная конечная точка «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт» зарегистрирована у 62 (16,7%) пациентов, первичная конечная точка «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН» – у 73 (19,6%) пациентов. Нефатальный ИМ в течение периода наблюдения развился в 6 (1,6%) случаях, фатальный ИМ – в 30 (8,1%), инсульт – в 10 (2,7%). Все возникшие за период наблюдения инсульты (100%) были фатальными. Повторные госпитализации из-за декомпенсации ХСН в течение периода наблюдения имели место у 31 (8,3%) пациента.

В первые сутки с момента исходной госпитализации пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от уровня вч-СРБ: первый квартиль (K1) – вч-СРБ $< 3,96$ мг/л, второй квартиль (K2) – вч-СРБ от 3,96 до $< 5,07$ мг/л, третий квартиль (K3) – вч-СРБ 5,07–6,13 мг/л, четвертый квартиль (K4) – вч-СРБ $> 6,13$ мг/л. Пациенты в группах были сопоставимы по основным исходным клиническим характеристикам, включая пол, возраст, индекс массы тела (табл. 1). При оценке результатов лабораторных исследований в зависимости от квартиля вч-СРБ в крови обнаружен статистически значимо более высокий уровень общего холестерина у пациентов группы K4 (6,2 [5,0; 7,6] ммоль/л) при сопоставлении с таковым у пациентов группы K1 (5,9 [3,6; 7,2] ммоль/л; $p = 0,040$). Других статистически значимых различий между группами не зафиксировано. При сравнительном анализе структуры коморбидной патологии в зависимости от квартиля вч-СРБ выявлены статистически значимые различия частоты пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: в группе K2 насчитывалось 22 (22%) пациента с данным заболеванием, что статистически значи-

мо больше ($p = 0,009$), чем в группе K1 (8 (8%)), группе K3 (5 (5,1%); $p < 0,001$), а также в группе K4 (10 (9,9%)). В структуре прочих сопутствующих заболеваний статистически значимых различий между группами не установлено.

В течение периода наблюдения с момента исходной госпитализации в группах K1, K2, K3 и K4 первичная комбинированная конечная точка «фатальный ИМ/нефатальный инсульт» зафиксирована у 9 (9,1%), 18 (18,2%), 18 (18,2%) и 17 (22,7%) пациентов соответственно, первичная комбинированная конечная точка «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН» – у 13 (13,1%), 19 (19,2%), 22 (22,2%) и 19 (25,3%) больных соответственно. Вторичная конечная точка «фатальный ИМ» зарегистрирована у 4 (1,0%), 12 (12,1%), 8 (8,1%) и 6 (8,0%) пациентов групп K1, K2, K3 и K4 соответственно, «нефатальный ИМ» – у 1 (1,0%), 1 (1,0%), 2 (2,0%) и 2 (2,7%) больных соответственно. Инсульт во всех случаях был фатальным. В группах K1, K3, K4 он отмечался у 3 (3,0%), 1 (1,0%) и 6 (8,0%) больных соответственно. В группе K2 за период наблюдения с момента исходной госпитализации инсульт не зарегистрирован ни у одного пациента. По данным регрессионного анализа по Коксу, после поправки на ковариаты (возраст, пол, наличие сахарного диабета, инсульта и ИМ в анамнезе, ФК сердечной недостаточности по NYHA, систолическое артериальное давление, уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, фракция выброса левого желудочка, применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов) увеличение уровня вч-СРБ на каждый квартиль независимо ассоциировалось с повышением риска возникновения обеих первичных комбинированных конечных точек – «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт» (отношение шансов (ОШ) 1,37; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,74; $p = 0,009$) (табл. 2) и «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН» (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,05–1,62; $p = 0,017$) (см. табл. 2), а также вторичной конечной точки в виде фатального/нефатального инсульта (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,08–4,09; $p = 0,028$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Увеличение вч-СРБ на каждый квартиль независимо ассоциировалось с повышением риска возникновения обеих первичных комбинированных конечных точек – «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт» и «ССС/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН». При этом различия оставались статистически значимыми даже после поправки на множество факторов, способных влиять на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включенных в качестве компонентов в первичные конечные точки (возраст, пол, наличие сахарного диабета, инсульта и ИМ в анамнезе, ФК сердечной недостаточности по NYHA, уровни систолического артериального давления, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, фракция выброса левого желудочка, применение бло-



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от квартиля вч-СРБ

Параметр	Группа 1: квартиль 1 (n = 100)	Группа 2: квартиль 2 (n = 100)	Группа 3: квартиль 3 (n = 99)	Группа 4: квартиль 4 (n = 101)	p	p между квартилями
Возраст, лет	72,8 [65,3; 82,7]	71,7 [63,2; 81,7]	77,1 [63,2; 83,9]	72,0 [63,3; 84,3]	0,60	K1-K2 1,00 K2-K3 1,00 K3-K4 1,00 K1-K3 1,00 K1-K4 1,00 K2-K4 1,00
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	52 (52,0)/48 (48,0)	47 (47,0)/53 (53,0)	40 (40,4)/59 (59,6)	44 (43,6)/57 (56,4)	0,40	K1-K2 0,57 K2-K3 0,39 K3-K4 0,67 K1-K3 0,12 K1-K4 0,26 K2-K4 0,36
Функциональный класс сердечной недостаточности II по NYHA, абс. (%)	3 (3,0)	7 (7,0)	5 (5,1)	5 (5,0)	0,65	K1-K2 0,33 K2-K3 0,77 K3-K4 1,00 K1-K3 0,50 K1-K4 0,72 K2-K4 0,57
Функциональный класс сердечной недостаточности III по NYHA, абс. (%)	81 (81,0)	73 (73,0)	82 (82,9)	64 (63,4)	0,005*	K1-K2 0,24 K2-K3 0,12 K3-K4 0,002* K1-K3 0,85 K1-K4 0,007* K2-K4 0,17
Функциональный класс сердечной недостаточности IV по NYHA, абс. (%)	16 (16,0)	20 (20,0)	12 (12,1)	32 (31,7)	0,004*	K1-K2 0,58 K2-K3 0,18 K3-K4 0,001* K1-K3 0,54 K1-K4 0,01* K2-K4 0,08
Функциональный класс сердечной недостаточности III/IV по NYHA, абс. (%)	97 (97,0)	93 (93,0)	94 (95,0)	96 (95,1)	0,65	K1-K2 0,33 K2-K3 0,77 K3-K4 1,00 K1-K3 0,50 K1-K4 0,72 K2-K4 0,57
Индекс массы тела, кг/м ²	23,6 [22,3; 24,9]	23,6 [22,3; 25,1]	23,8 [21,9; 25,1]	23,5 [22,1; 24,8]	0,85	K1-K2 1,00 K2-K3 1,00 K3-K4 1,00 K1-K3 1,00 K1-K4 1,00 K2-K4 1,00
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	98 [91; 108]	102 [93; 110]	100 [94; 110]	101 [94; 108]	0,87	K1-K2 1,00 K2-K3 1,00 K3-K4 1,00 K1-K3 1,00 K1-K4 1,00 K2-K4 1,00
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	62 [54; 70]	62 [56; 70,8]	64 [57; 70]	62 [56; 68]	0,82	K1-K2 1,00 K2-K3 1,00 K3-K4 1,00 K1-K3 1,00 K1-K4 1,00 K2-K4 1,00
Частота сердечных сокращений, в минуту	112 [104; 119]	109 [104; 115]	109 [104; 116]	110 [104; 116]	0,40	K1-K2 0,69 K2-K3 1,00 K3-K4 1,00 K1-K3 1,00 K1-K4 1,00 K2-K4 1,00

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Примечание. Количественные переменные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей, качественные переменные – в виде абсолютных чисел и относительных частот.



Таблица 2. Прогностическая значимость квартилей вч-СРБ в отношении изучаемых конечных точек в течение периода наблюдения (один год) (начало)

Квартиль вч-СРБ	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал	p
<i>Сердечно-сосудистая смерть/нефатальный инфаркт миокарда/нефатальный инсульт</i>			
<i>Нескорректированная модель</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,31	1,04–1,66	0,021
K1	Референс		
K2	2,08	0,94–4,64	0,07
K3	2,09	0,94–4,65	0,07
K4	2,71	1,21–6,08	0,016
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,37	1,08–1,74	0,009
K1	Референс		
K2	2,14	0,95–4,85	0,07
K3	2,42	1,07–5,44	0,033
K4	3,02	1,32–6,93	0,009
<i>Сердечно-сосудистая смерть/нефатальный инфаркт миокарда/нефатальный инсульт/повторная госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности</i>			
<i>Нескорректированная модель</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,25	1,01–1,55	0,038
K1	Референс		
K2	1,53	0,76–3,11	0,24
K3	1,78	0,90–3,53	0,10
K4	2,07	1,02–4,19	0,044
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,31	1,05–1,62	0,017
K1	Референс		
K2	1,51	0,73–3,14	0,27
K3	2,11	1,05–4,26	0,036
K4	2,23	1,07–4,65	0,033
<i>Фатальный инфаркт миокарда</i>			
<i>Нескорректированная модель</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,47	0,69–3,16	0,32
K1	Референс		
K2	1,01	0,06–16,19	0,99
K3	2,02	0,18–22,26	0,56
K4	2,77	0,25–30,53	0,41
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,20	0,848–1,69	0,32
K1	Референс		
K2	2,84	0,90–8,95	0,08
K3	1,97	0,58–6,65	0,27
K4	2,44	0,68–8,74	0,17
<i>Нефатальный инфаркт миокарда</i>			
<i>Нескорректированная модель</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,15	0,82–1,59	0,42
K1	Референс		
K2	3,14	1,01–9,74	0,47
K3	2,09	0,63–6,93	0,23
K4	2,16	0,61–7,64	0,23
<i>С поправкой на ковариаты*</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,17	0,34–3,94	0,81
K1	Референс		
K2	0,06	0,00–6,51	0,24
K3	0,10	0,00–7,36	0,30
K4	0,38	0,00–16,56	0,62
<i>Инсульт (все фатальные)</i>			
<i>Нескорректированная модель</i>			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,72	0,93–3,18	0,09
K1	Референс		
K2	0,00		0,96
K3	0,34	0,035–3,26	0,35
K4	2,75	0,69–11,01	0,15



Таблица 2. Прогностическая значимость квартилей вч-СРБ в отношении изучаемых конечных точек в течение периода наблюдения (один год) (окончание)

С поправкой на ковариаты*			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	2,11	1,08–4,09	0,028
K1	Референс		
K2	0,00		
K3	0,53	0,05–5,64	0,60
K4	4,94	1,01–24,27	0,049
Госпитализация в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности			
Нескорректированная модель			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	0,95	0,68–1,31	0,74
K1	Референс		
K2	2,07	0,78–5,51	0,15
K3	1,73	0,63–4,76	0,29
K4	0,69	0,17–2,74	0,59
С поправкой на ковариаты*			
При увеличении на 1 квартиль вч-СРБ	1,03	0,73–1,45	0,87
K1	Референс		
K2	2,10	0,73–6,01	0,17
K3	2,25	0,78–6,48	0,13
K4	0,84	0,20–3,56	0,81

* Поправка на возраст, пол, наличие сахарного диабета, инсульта и инфаркта миокарда в анамнезе, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, уровни систолического артериального давления, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, креатинина, фракцию выброса левого желудочка, применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов.

каторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов), – ОШ 1,37; 95% ДИ 1,08–1,74; $p = 0,009$ и ОШ 1,31; 95% ДИ 1,05–1,62; $p = 0,017$ соответственно.

Ранее влияние уровня вч-СРБ на комбинированную конечную точку, включающую различные неблагоприятные события, у пациентов с ХСНсФВ изучали всего в двух исследованиях [10, 15]. При этом полученные результаты противоречивы, одно из исследований имеет существенное ограничение [10].

Y. Hirata и соавт. [10] наблюдали 287 пациентов (средний возраст – $72,1 \pm 9,4$ года; 55,7% мужчин) с ХСНсФВ (> 50%). Период наблюдения в среднем составил 20 (1–50) месяцев. За этот период было зафиксировано 71 неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (комбинированная конечная точка «ССС/нефатальный ИМ/нестабильная стенокардия/нефатальный инсульт/госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности/операции по реваскуляризации миокарда»). Определение прогностической ценности вч-СРБ не было целью данного исследования, однако среди других результатов авторы упоминают о том, что уровень вч-СРБ имел статистически значимую прогностическую ценность в отношении повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (однофакторная регрессионная модель): ОШ 1,23; 95% ДИ 1,03–1,46; $p = 0,02$. Несомненным существенным ограничением данного исследования является тот факт, что определение прогностической ценности вч-СРБ не было его целью, поэтому авторы не использовали более весомых статистических методов обработки данных, тогда как в настоящем исследовании это было первоочередной задачей. J. Matsubara и соавт. [15] наблюдали 360 стабильных пациентов (средний возраст – $70,5 \pm 9,9$ года; 55,6% мужчин) с ХСНсФВ в течение в среднем 30 (1–59) месяцев. Исходно медиана концентрации вч-СРБ составила 0,80 мг/л (межквартильный диапазон – 0,40–1,75 мг/л). Для оценки прогноза авторы использовали комбинированную конечную точку, которая, как и в исследовании Y. Hirata и соавт.

[10], включала ССС, нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию, нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, операции по реваскуляризации миокарда. За период наблюдения имели место следующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события: ССС – 9 случаев, нефатальный ИМ – 4, нестабильная стенокардия – 9, нефатальный ишемический инсульт – 9, госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности – 41, операции по реваскуляризации миокарда – 30 случаев. Авторы не указали, что уровень вч-СРБ служит предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНсФВ (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,95–1,02; $p = 0,44$). По всей вероятности, различия в результатах нашего исследования и исследования J. Matsubara и соавт. [15] обусловлены тем, что в последнем участвовали стабильные амбулаторные пациенты с ХСНсФВ. В наше исследование были включены пациенты, госпитализированные в стационар по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, и именно в период этой госпитализации (точнее, в первые сутки исходной госпитализации) мы оценивали уровень вч-СРБ в крови. Кроме того, в настоящем исследовании госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и проведение операций по реваскуляризации миокарда не входили в состав первичных комбинированных конечных точек. Нами также обнаружено, что у пациентов с ХСНсФВ уровень вч-СРБ в сыворотке крови статистически значимо ассоциирован с развитием фатального ишемического инсульта, в том числе после поправки на ковариаты (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,08–4,09; $p = 0,028$). Подобные результаты в доступной научной литературе отсутствуют.

Вывод

У пациентов с СНсФВ уровень вч-СРБ является статистически значимым предиктором развития неблагоприятных исходов. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Desai A.S., Lam C.S.P., McMurray J.J.V., Redfield M.M. How to manage heart failure with preserved ejection fraction: practical guidance for clinicians. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (6): 619–636.
2. Sun F., Yuan L., Wang Z., et al. Cardiac sympathetic overdrive, M2 macrophage activation and fibroblast heterogeneity are associated with cardiac remodeling in a chronic pressure overload rat model of HFpEF. *Front. Pharmacol.* 2024; 27 (15): 1–14.
3. Alogna A., Koepp K.E., Sabbah M., et al. Interleukin-6 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (11): 1549–1561.
4. Dick S.A., Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ. Res.* 2016; 119 (1): 159–176.
5. Njoroge J.N., Teerlink J.R. Pathophysiology and therapeutic approaches to acute decompensated heart failure. *Circ. Res.* 2021; 128 (10): 1468–1486.
6. Shahim A., Hourqueig M., Lund L.H., et al. Long-term outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: predictors of cardiac and non-cardiac mortality. *ESC Heart Fail.* 2023; 10 (3): 1835–1846.
7. Kapelios C.J., Shahim B., Lund L.H., Savarese G. Epidemiology, clinical characteristics and cause-specific outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Card. Fail. Rev.* 2023; 17 (9): e14.
8. Abdul-Rahim A.H., Perez A.C., MacIsaac R.L., et al. Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (10): 742–750.
9. He G., Ji R., Huo X., et al. China PEACE Collaborative Group. Long-term trajectories of high-sensitivity c-reactive protein level among patients with acute heart failure. *J. Inflamm. Res.* 2023; 28 (16): 359–371.
10. Hirata Y., Yamamoto E., Tokitsu T., et al. Reactive oxidative metabolites are associated with the severity of heart failure and predict future cardiovascular events in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2015; 179 (8): 305.
11. Sonsöz M.R., Karadamar N., Yılmaz H.Ç., et al. C-reactive protein to albumin ratio predicts in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Türk Kardiyol. Dern. Ars.* 2023; 51 (3): 174–181.
12. Kang S., Fan L.Y., Chen M., et al. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein concentrations and systolic heart failure. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2017; 15 (4): 390–396.
13. Yang Y., Liu J., Zhao F., et al. Analysis of correlation between heart failure in the early stage of acute myocardial infarction and serum pregnancy associated plasma protein-A, prealbumin, C-reactive protein, and brain natriuretic peptide levels. *Ann. Palliat. Med.* 2022; 11 (1): 26–34.
14. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.
15. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T., et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 4 (10): 4.

Predictive Value of Quartiles of High Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction During One Year from Hospitalization

O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,2}, A.I. Kochetkov, PhD¹, Yu.S. Belozerskikh^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

³ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

Contact person: Aleksey I. Kochetkov, ak_info@list.ru

Background. High levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with heart failure with reduced ejection fraction are associated with an increased risk of adverse outcomes, but similar data for patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF) are inconsistent.

Purpose – to examine the effect of hs-CRP quartiles on the risk of death and adverse cardiovascular events in patients with CHFpEF.

Material and methods. 372 patients were included and divided according to quartiles (Q) of hs-CRP levels (Q1: hs-CRP < 3.96 mg/l, Q2: hs-CRP from 3.96 to < 5.07 mg/l, Q3: hs-CRP 5.07–6.13 mg/l, Q4: hs-CRP > 6.13 mg/l). Primary endpoints were: 1) cardiovascular mortality (CVM)/non-fatal myocardial infarction (MI)/non-fatal stroke; 2) CVM/non-fatal MI/non-fatal stroke/repeated hospitalization for decompensated chronic heart failure (CHF). The follow-up period was 12 months from the initial hospitalization.

Results. During the observation period (median – 367 days), 65 (17.5%) patients died. The primary end point 'CVM and/or non-fatal MI and/or non-fatal stroke' was recorded in 62 (16.7%) patients. The primary end point 'CVM and/or non-fatal MI and/or non-fatal stroke and/or readmission for decompensated CHF' occurred in 73 (19.6%) patients. After adjusting for covariates, each quartile increase in hs-CRP was independently associated with 'CVM/non-fatal MI/non-fatal stroke' (OR 1.37; 95% CI 1.08–2.74; $p = 0.012$) and the end point 'CVM and/or non-fatal MI and/or non-fatal stroke and/or repeated hospitalization for decompensated CHF' (OR 1.31; 95% CI 1.05–1.62; $p = 0.017$).

Conclusion. hs-CRP may serve as a reliable prognostic marker for patients with CHFpEF.

Keywords: chronic heart failure, outcomes, prognosis, high-sensitivity C-reactive protein

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности: клинические рекомендации и практические реалии

Н.П. Кириленко, д.м.н., проф., И.А. Жмакин, к.м.н., Н.Н. Ильина, к.фарм.н.

Адрес для переписки: Николай Петрович Кириленко, pitaniepetrovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириленко Н.П., Жмакин И.А., Ильина Н.Н. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности: клинические рекомендации и практические реалии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 48–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-48-53

Введение. Проблема качества фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается крайне актуальной.

Цель – оценить качество лекарственной терапии указанной патологии в амбулаторных условиях.

Материал и методы. С помощью анализа амбулаторных карт и онлайн-опроса населения изучено назначение врачами и применение больными трехкомпонентной терапии. Участниками исследования стали 102 пациента с ХСН.

Результаты. Врачи и пациенты использовали в разном процентном соотношении все пять групп трехкомпонентной терапии: бета-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII), антагонисты альдостерона (АА) и комбинацию «валсартан + сакубитрил». Чаще врачи и больные в равном проценте случаев использовали ББ. Из семи ББ только пять были указаны в клинических рекомендациях. В 3/4 случаев применялся бисопролол как менее дорогостоящий из группы однократно назначаемых ББ. Реже использовались иАПФ. Лизиноприл, предпочтительный с фармакоэкономической точки зрения, применяли лишь в каждом пятом случае. Это касалось и востребованности АРАII, но из шести препаратов только два (валсартан и лозартан) прописаны в рекомендациях; недорогой лозартан использовался в половине случаев. Врачи реже назначали АА, чем их принимали больные. Предпочтение отдавалось дорогому Верошпирону, а не дешевому спиронолактону. Эплеренон не применялся. Комбинацию «валсартан + сакубитрил» врачи не назначали, но больные ее использовали. В каждом десятом случае применялись девять вариантов фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Престиллол, предпочтительный с позиции лечения ХСН, употреблялся в каждом четвертом случае. На фоне большого количества препаратов (34 наименования), прописанных врачами больным ХСН, лишь каждый четвертый получал трехкомпонентную терапию. Последняя назначалась врачами только каждому десятому пациенту.

Заключение. Структура фармакотерапии больных ХСН в амбулаторных условиях требует значительных изменений в целях соответствия клиническим рекомендациям. Для этого предлагается использовать IT-технологии.

Ключевые слова: фармакотерапия, хроническая сердечная недостаточность, IT-технологии

Введение

Проблема ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в силу ее высокой распространенности, неблагоприятного прогноза, повторных госпитализаций и значительных финансовых затрат остается актуальной и требует дальнейших исследований [1]. Прежде всего это касается совершенствования фармакотерапии ХСН.

В отечественных клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» (2020) сказано,

что при лечении ХСН со сниженной фракцией выброса необходимо использовать трехкомпонентную рекомендованную болезньюмодифицирующую терапию (РБМТ), направленную на увеличение выживаемости, снижение частоты госпитализаций и улучшение клинического состояния [2]. Речь идет об ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистах рецепторов ангиотензина II (АРАII), комбинации «валсартан + сакубитрил», бета-адреноблокаторах (ББ) и антагонистах альдостерона (АА).



В 2021 г. Европейское общество кардиологов выпустило новые рекомендации по лечению ХСН [3]. В них для усиления эффективности предлагается из трехкомпонентной терапии, добавив к ней ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), дапаглифлозин и эмпаглифлозин, сделать четырехкомпонентную.

На фоне научных достижений в практическом здравоохранении имеют место проблемы, связанные с несоответствием между РБМТ при ХСН и реальной клинической практикой (назначение врачами и применение пациентами лекарственных средств). Это требует поиска новых подходов к повышению использования РБМТ на уровне первичного звена здравоохранения [4, 5]. Последние годы особое внимание при лечении хронических заболеваний, в том числе ХСН, уделяют IT-технологиям [6, 7].

Цель – проанализировать соответствие лечения ХСН между действующими клиническими рекомендациями, назначениями врачей и использованием больными трехкомпонентной терапии.

Материал и методы

Лекарственную терапию ХСН анализировали в двух группах больных (n = 102, 40 (39,2%) мужчин, 62 (60,8%) женщины) в 2022 г. Возраст 5 (4,9%) пациентов составил 20–39 лет, 16 (15,7%) – 40–59 лет, 59 (57,8%) – 60–79 лет, 22 (21,6%) – 80 лет и старше. Первая группа (n = 71) была сформирована по результатам анализа 745 амбулаторных карт (каждая десятая, находившаяся в регистратуре, с указанием ХСН). Вторую группу (n = 31) представляли согласившиеся (n = 1284) ответить в онлайн-формате с помощью сервиса «Google Формы» на вопросы о сердечно-сосудистых заболеваниях, диагностированных врачами, и приеме лекарственных средств в домашних условиях.

В обеих группах оценивали частоту использования трехкомпонентной лекарственной терапии ХСН и ее отдельных компонентов с учетом действующих клинических рекомендаций [2]. Данные о фракции выброса во внимание не принимали, поскольку последнее время активно обсуждается концепция лечения ХСН независимо от фракции выброса [8]. При анализе частоты выявляемости моно-, двух- и трехкомпонентной терапии фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) учитывались в соответствующих видах терапии в зависимости от состава АГП.

Результаты

При лечении ХСН в амбулаторных условиях использовались все препараты трехкомпонентной терапии (иАПФ, АРАII, валсартан + сакубитрил, ББ и АА). Частота их применения представлена в табл. 1.

Чаще всего при лечении ХСН врачи назначали ББ (60,6%), реже иАПФ (49,3%), еще реже АРАII (17,3%), АА (14,1%) и фиксированные комбинации АГП (12,7%), тогда как комбинация «валсартан + сакубитрил» не использовалась совсем (p = 0,000). У больных ХСН отмечались иные приоритеты в выборе лекарственных средств. Пациенты чаще использовали ББ (64,5%), реже АА (41,9%) и иАПФ (32,3%), еще реже АРАII (22,6%),

иногда валсартан + сакубитрил (6,5%) и фиксированные комбинации АГП (3,2%; p = 0,000). Такая разница обусловлена тем, что частота использования больными ХСН АА и комбинации «валсартан + сакубитрил» превышала частоту назначения этих препаратов врачами (p = 0,006 и p = 0,027 соответственно).

Как показал анализ использования препаратов из группы иАПФ, врачи назначали девять наименований: чаще всего эналаприл, реже лизиноприл и периндоприл, еще

Таблица 1. Частота назначения врачами и применения пациентами препаратов трехкомпонентной терапии при хронической сердечной недостаточности, абс. (%)

Группы препаратов и их представители	Использование		p
	врачами	пациентами	
<i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</i>	35 (49,3)	10 (32,3)	0,083
Амприлан	2 (5,7)	0 (0,0)	0,482
Зокардис	1 (2,9)	0 (0,0)	0,696
Капотен	3 (8,6)	1 (10,0)	0,646
Каптоприл	2 (5,7)	0 (0,0)	0,482
Лизиноприл	6 (17,1)	2 (20,0)	0,540
Периндоприл	6 (17,1)	3 (30,0)	0,553
Рамиприл	2 (5,7)	0 (0,0)	0,482
Эналаприл	9 (25,8)	3 (30,0)	0,475
Энап	4 (11,4)	1 (10,0)	0,518
<i>Антагонисты рецепторов ангиотензина II</i>	13 (17,3)	7 (22,6)	0,354
Валсартан	1 (7,7)	1 (14,3)	0,518
Лозап	2 (15,4)	0 (0,0)	0,482
Лозартан	6 (46,1)	4 (57,1)	0,357
Лориста	0 (0,0)	2 (28,6)	0,027
Телмисартан	3 (23,1)	0 (0,0)	0,333
Телмиста	1 (7,7)	0 (0,0)	0,696
<i>Бета-блокаторы</i>	43 (60,6)	20 (64,5)	0,441
Беталок ЗОК	2 (4,7)	0 (0,0)	0,482
Бисопролол	31 (72,1)	14 (70,0)	0,529
Карведилол	0 (0,0)	2 (10,0)	0,027
Конкор	8 (18,6)	1 (5,0)	0,177
Метопролол	0 (0,0)	2 (10,0)	0,027
Небиволол	1 (2,3)	0 (0,0)	0,696
Соталол	1 (2,3)	1 (5,0)	0,518
<i>Антагонисты альдостерона</i>	10 (14,1)	13 (41,9)	0,003
Верошпирон	8 (80,0)	11 (84,6)	0,006
Спиринолактон	2 (20,0)	2 (15,4)	0,354
Валсартан + сакубитрил (Юпердио)	0 (0,0)	2 (6,5)	0,027
<i>Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов</i>	9 (12,7)	1 (3,2)	0,130
Апроваск	1 (11,1)	0 (0,0)	0,696
Валсартан + гидрохлортиазид	1 (11,1)	0 (0,0)	0,696
Вамлосет	1 (11,1)	0 (0,0)	0,696
Ко-Дальнева	0 (0,0)	1 (100,0)	0,304
Ко-Перинева	1 (11,1)	0 (0,0)	0,696
Лозап Плюс	1 (11,1)	0 (0,0)	0,696
Лориста Н	1 (11,1)	0 (0,0)	0,696
Престилол	2 (22,3)	0 (0,0)	0,482
Энзикс	1 (11,1)	0 (0,0)	0,696



реже Энап и Капотен, иногда Ампиран, Зокардис, капотрил и рамиприл ($p = 0,044$). Больные ХСН принимали только пять препаратов: Капотен, лизиноприл, периндоприл, эналаприл и Энап с одинаковой частотой (10,0–30,0%; $p = 0,769$).

Из группы АРАП врачи назначали пять препаратов (валсартан, Лозап, лозартан, телмисартан и Телмиста) с одинаковой частотой (7,7–46,1%; $p = 0,130$), а больные ХСН принимали три препарата (валсартан, лозартан и Лориста) практически одинаково часто (14,3–57,1%; $p = 0,381$). При этом установлено, что больные ХСН применяли Лористу в отсутствие назначения врачей (8,6 и 0,0% соответственно; $p = 0,027$).

Из группы ББ врачи назначали пять препаратов: чаще всего бисопролол, гораздо реже Конкор, еще реже Бетолок ЗОК, небиволол и соталол ($p = 0,000$). Больные ХСН принимали пять препаратов. Лидировал бисопролол. Реже пациенты применяли карведилол и метопролол, еще реже Конкор и соталол ($p = 0,000$). При этом частота использования больными ХСН карведилола и метопролола превышала частоту их назначения врачами ($p = 0,027$).

Из группы АА врачи и больные в большинстве случаев (80,0 и 84,6% соответственно) одинаково часто ($p = 0,596$) использовали Верошпирон, а не спиронолактон (20,0%, $p = 0,012$ и 15,4%, $p = 0,001$ соответственно). Следует отметить, что валсартан + сакубитрил в единичных случаях принимали больные ХСН, тогда как в проанализированных амбулаторных картах записей об их назначении не было ($p = 0,027$).

Необходимо отдельно остановиться на использовании фиксированных комбинаций АГП при лечении ХСН в амбулаторных условиях. И врачи, и больные применя-

ли их в единичных случаях и одинаково часто ($p = 0,130$). Однако если врачи назначали восемь наименований (Апроваск, валсартан + гидрохлортиазид, Вамлосет, Ко-Перинева, Лозап Плюс, Лориста Н, Перстилол и Энзискс), то больные принимали только Ко-Дальневу в отсутствие соответствующих указаний в амбулаторных картах. Следует также отметить, что среди назначавшихся врачами фиксированных комбинаций АГП лишь Престилол представляет собой комбинацию двух препаратов (бисопролола и периндоприла) из трехкомпонентной терапии ХСН, тогда как в пяти АГП содержатся мочегонные препараты в сочетании либо с иАПФ, либо с АРАП, а в двух – антагонисты кальция в комбинации с АРАП. Трехсоставная Ко-Дальнева содержит помимо обязательных при лечении ХСН иАПФ в виде периндоприла дополнительно индапамид, амлодипин, которые эффективны в лечении артериальной гипертензии (АГ) [9].

Практический интерес представляет схема использования врачами и больными групп базисной терапии при ХСН, поскольку от этого зависит эффективность лечения. Установлено, что врачи чаще назначали двухкомпонентную терапию, реже монотерапию и еще реже трехкомпонентную терапию (47,1, 34,3 и 7,0% соответственно; $p = 0,008$) (табл. 2). Пациенты использовали эти виды терапии одинаково часто (29,0, 35,3 и 25,8% соответственно; $p = 0,282$). Из трехкомпонентной терапии ХСН врачами и больными применялись две комбинации (иАПФ + ББ + АА и АРАП + ББ + АА) из трех (вместо иАПФ и АРАП – валсартан + сакубитрил). Частота применения пациентами трехкомпонентной терапии превышала частоту ее назначения врачами (8 и 25,8%, 5 и 7,1% соответственно; $p = 0,014$). Это касалось и отдельных комбинаций иАПФ + ББ + АА ($p = 0,037$) и АРАП + ББ + АА ($p = 0,028$).

Из представленных в табл. 2 вариантов двухкомпонентной терапии врачи назначали три, а больные использовали пять. Врачи чаще назначали комбинацию иАПФ + ББ, реже АРАП + ББ, еще реже иАПФ + АА (27,1, 17,1 и 2,9% соответственно; $p = 0,000$). Больные кроме указанных комбинаций применяли одинаково часто еще две – АРАП + ББ и «валсартан с сакубитрилом + ББ» (3,2–9,7%; $p = 0,936$).

И врачи, и больные одинаково часто назначали и использовали монотерапию (34,3 и 35,5%; $p = 0,540$). Врачи чаще назначали иАПФ, реже ББ, еще реже АРАП, редко – АА (15,7, 11,4, 5,7 и 1,6% соответственно; $p = 0,011$). Пациенты использовали их одинаково часто (3,2–12,8%; $p = 0,525$). В одинаковом проценте случаев врачи и больные не использовали препараты базисной терапии (11,4 и 9,7%; $p = 0,548$).

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что при ХСН врачи назначали и больные использовали в амбулаторных условиях в разном процентном соотношении все пять групп трехкомпонентной терапии (ББ, иАПФ, АРАП, АА и валсартан + сакубитрил) с доказанной эффективностью в отношении снижения смертности при ХСН [10]. Чаще всего (более чем в половине случаев) и врачи, и пациенты практически в равном проценте

Таблица 2. Схемы использования врачами и пациентами групп препаратов базисной терапии и их представителей при хронической сердечной недостаточности, абс. (%)

Классы препаратов базисной терапии	Использование		p
	врачами	пациентами	
<i>Трехкомпонентная терапия</i>			
иАПФ + ББ + АА	5 (7,1)	6 (19,3)	0,037
АРАП + ББ + АА	0 (0,0)	2 (6,5)	0,028
Итого	5 (7,1)	8 (25,8)	0,014
<i>Двухкомпонентная терапия</i>			
иАПФ + ББ	19 (27,1)	2 (6,5)	0,014
АРАП + ББ	12 (17,1)	3 (9,7)	0,257
иАПФ + АА	2 (2,9)	1 (3,2)	0,672
АРАП + ББ	0 (0,0)	1 (3,2)	0,307
Валсартан + сакубитрил + ББ	0 (0,0)	2 (6,5)	0,028
Итого	33 (47,1)	9 (29,0)	0,047
<i>Монотерапия</i>			
иАПФ	11 (15,7)	4 (12,8)	0,486
ББ	8 (11,4)	2 (6,4)	0,354
АРАП	4 (5,7)	4 (12,8)	0,199
АА	1 (1,6)	1 (3,2)	0,522
Итого	24 (34,3)	11 (35,5)	0,540
Без препаратов базисной терапии	8 (11,4)	3 (9,7)	0,548

Примечание. АА – антагонисты альдостерона. АРАП – антагонисты рецепторов ангиотензина II. ББ – бета-блокаторы. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.



употребляли ББ, которые использовались в монорегиме, двойной и тройной терапии. Об их более частом применении у больных ХСН по сравнению с остальными группами свидетельствуют и другие авторы [11, 12]. Однако нами установлено, что из семи препаратов (Беталок ЗОК, бисопролол, карведилол, небиволол, Конкор, метопролол и соталол), используемых при лечении ХСН в анализируемых группах, только первые пять (89,4%) рекомендованы при ХСН [2]. Вместе с тем выявлено, что среди ББ предпочтение (3/4 случаев) и врачи, и больные отдавали бисопрололу. Возможно, из-за того, что его стоимость существенно ниже, чем других рекомендованных для одноразового приема ББ (Беталок ЗОК и небиволол – 6,2, 9,6 и 22,4 руб/день соответственно).

По нашим данным, гораздо реже врачи (половина) и больные (треть случаев) использовали иАПФ, что соответствует данным других исследований [11, 12]. Обращает на себя внимание их достаточно широкий перечень (девять наименований). Скорее всего это связано с тем, что в клинических рекомендациях предусмотрена возможность назначения любых препаратов из группы иАПФ при ХСН [2]. Тем не менее с фармакоэкономической точки зрения, а также с учетом преимущества однократного приема лекарственных средств перед двукратным целесообразно использование лизиноприла по сравнению с периндоприлом (4,9 и 8,7 руб/день). Однако и врачи, и больные предпочтение отдавали эналаприлу и его производному Энапу с двукратным приемом. Врачи и больные ХСН в каждом четвертом случае использовали АРАП, что согласуется со средними показателями (5,0–46,0%) других исследований, проведенных в разных регионах России [12]. При этом важно отметить, что из шести препаратов (валсартан, Лозап, лозартан, Лориста, телмисартан и Телмиста) только два (33,3%) – валсартан и лозартан были рекомендованы при ХСН [2]. Тем не менее с учетом фармакоэкономической позиции предпочтение следует отдавать лозартану, а не валсартану (2,7 и 12,0 руб/день соответственно). Вероятно, поэтому первый чаще всего назначался врачами (половина случаев) и использовался пациентами с ХСН. Противоречивая информация получена в отношении использования врачами и больными ХСН препаратов группы АА. Во-первых, в проведенном исследовании врачи их назначали значительно реже, чем в других регионах России (14,1 и 65,0–92,0% соответственно) [12], а больные ХСН их принимали чаще – почти в половине случаев. Во-вторых, и врачи, и пациенты в абсолютном большинстве случаев использовали Верошпирон, а не спиронолактон, который указан в клинических рекомендациях [2]. Возможно, это связано с тем, что пациенты предпочитали зарубежный Верошпирон (при наличии препарата российского производства), а не отечественный спиронолактон, несмотря на дешевизну последнего (6,3 и 2,4 руб/день соответственно).

Безусловно, изложенные особенности использования АА при ХСН требуют не только дополнительных исследований, но и коррекции. Последнее обстоятельство подтверждается еще и тем, что и врачи, и больные ХСН не использовали высокоселективный Эплеренон, а ограничились приемом неселективного спиронолак-

тона, который характеризуется большей частотой нежелательных проявлений (гинекомастия, аменорея, гиперкалиемия и др.), выявляемость которых возрастает с увеличением дозы препарата [2]. Вероятной причиной этого можно считать высокую стоимость Эплеренона (58,8 руб/день).

Еще один ярко выраженный противоречивый аспект в использовании трехкомпонентной терапии ХСН – применение валсартана + сакубитрила. Оказалось, что в проанализированных амбулаторных картах больных ХСН отсутствовали записи врачей о назначении данной комбинации. Тем не менее больные в единичных случаях принимали ее ($p = 0,027$), не учитывая ее высокую стоимость (167,8 руб/день при рекомендованном двукратном приеме [2]). Поиск причин этого требует отдельного исследования.

При лечении ХСН в небольшом и равном проценте случаев врачи и больные использовали еще одну группу лекарственных средств – антигипертензивные. Особенность последних состоит в том, что они содержат в том числе препараты базисной терапии ХСН. Однако, как показал анализ, врачи в большинстве (88,9%) случаев назначали АГП, содержащие один препарат группы базисной терапии ХСН. Лишь в двух (22,3%) случаях использовали Престилол, содержащий бисопролол и периндоприл. В 55,6% случаев выявлено сочетание фиксированных комбинаций АГП с бисопрололом, что соответствовало только двухкомпонентной терапии ХСН. Поэтому можно предположить, что при назначении фиксированных доз АГП больным ХСН и АГ врачи ориентировались в большей степени на коррекцию артериального давления, чем на лечение ХСН. Представляется, что при сочетании ХСН и АГ целесообразно с позиции количества принимаемых лекарственных средств использование Престилола и АА. Но такую комбинированную терапию больные ХСН не получали. Таким образом, более половины врачей при лечении ХСН предпочитали ББ, половина – иАПФ, пятая часть – АРАП и еще каждый десятый – или АА, или фиксированные комбинации АГП. У больных ситуация складывалась иначе. Более половины принимали ББ, немногим менее половины – АА, треть – иАПФ, каждый четвертый – АРАП и в единичных случаях – валсартан + сакубитрил или фиксированные комбинации АГП. Однако важно, как часто использовалась врачами и больными ХСН трехкомпонентная терапия из 34 комбинаций этих препаратов. Оказалось, что врачи назначали ее значительно реже (каждый десятый) по сравнению с ее приемом больными (каждый четвертый). Для выяснения причины такого диссонанса требуется проведение отдельного исследования. В контексте данной статьи необходимо отметить, что, согласно результатам других исследований, трехкомпонентная терапия ХСН, хотя и стала в последнее десятилетие использоваться чаще, но не у всех [13].

Учитывая проблемы фармакотерапии ХСН с позиции действующих клинических рекомендаций [2], следует констатировать, что они носят системный характер и касаются многих регионов России. Необходимо использовать единый подход, предусматривающий тесное



взаимодействие между врачами и больными ХСН. Надо также принимать во внимание, что в отечественной литературе активно обсуждается вопрос об использовании четырехкомпонентной терапии при ХСН не только в теоретическом [3], но и в прикладном аспекте [11]. Что касается последнего, наметились положительные сдвиги после первого визита к врачу в использовании больными как трех-, так и четырехкомпонентной терапии ХСН. Тем не менее проблемы качества терапии ХСН в первичном звене здравоохранения с позиции РБМТ остаются. Об этом свидетельствуют и наши исследования.

Для улучшения ситуации с лечением больных ХСН в последние годы активно используются ИТ-технологии с целью мониторинга пациентов с ХСН [14, 15] в виде онлайн-взаимодействия в двух вариантах: doc-to-doc (между врачами) и doc-to-patient (врач и пациент) [6]. Во втором случае пациент находится в домашних условиях и с помощью онлайн-взаимодействия с врачом получает всю необходимую информацию без частых посещений врача в поликлинике. Описанный вариант контакта является не только дополнением к существующей амбулаторной помощи [7], но и необходимой перспективной стратегией развития эффективной кардиореабилитации, в том числе больных ХСН [16, 17]. При этом важно, чтобы ИТ-технологии для кардиореабилитации включали все основные ее пункты, в том числе просвещение пациентов, изменение их поведения в отношении здоровья и тренировки с помощью физических упражнений [18]. Действительно, об этом свидетельствуют и результаты нашего исследования. С одной стороны, только каждый четвертый больной ХСН придерживается РБМТ, с другой – каждый десятый ее не принимает. Не лучшим образом складывается ситуация с назначением врачами трехкомпонентной РБМТ больным ХСН. В связи с этим предлагается создать единый онлайн-портал для врачей и больных с целью повышения информационной осведомленности о необходимости использования РБМТ. Объединяющим началом медицинского онлайн-портала (doc-to-patient) может быть созданный нами онлайн-кабинет пациента с доступом для лечащего врача. В нем помимо разделов,

способствующих формированию у больных приверженности здоровому образу жизни, имеется блок, информирующий врачей и больных о современной лекарственной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это крайне актуально, поскольку в новых клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ХСН к трехкомпонентной терапии добавляется новый класс препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [3]. Четырехкомпонентная терапия ХСН, вероятно, также будет прописана в новых клинических рекомендациях Минздрава России. О ее скорейшем внедрении в практическое здравоохранение высказываются эксперты [19, 20]. Использование медицинского онлайн-портала – сниженной фракцией выброса будет способствовать более быстрому внедрению в практическое здравоохранение клинических рекомендаций по лечению ХСН, а также значительному улучшению результатов кардиореабилитации за счет повышения эффективности фармакотерапии указанной патологии.

Заключение

Согласно действующим клиническим рекомендациям [2], на основании которых оценивалась лекарственная терапия у амбулаторных больных ХСН в 2022 г., на фоне симптомной ХСН и сниженной фракции выброса все пациенты должны получать трехкомпонентную РБМТ (иАПФ/АРАII/валсартан + сакубитрил, ББ и АА). Однако в каждом десятом случае не только отсутствуют записи в амбулаторных картах о назначении больным ХСН препаратов РБМТ, но и пациенты их не принимают. Кроме того, врачи назначают трехкомпонентную терапию только каждому десятому больному ХСН, при этом больные принимают ее чаще (каждый четвертый). С учетом системности проблем в фармакотерапии ХСН во многих регионах России предлагается создание единой информационной обучающей платформы по онлайн-взаимодействию между врачами и пациентами, чтобы устранить дисбаланс между клиническими рекомендациями по лечению ХСН и фармакотерапией в реальной клинической практике. ☺

Литература

1. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (6): 7–14.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020.
3. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (1): 5168.
4. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3792.
5. Виллевалде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (S3): 4558.
6. Бокерия Л.А., Сокольская М.А., Шварц В.А. Современные тенденции использования информационно-телекоммуникационных технологий в лечении пациентов с кардиоваскулярной патологией. Клиническая медицина. 2020; 98 (9–10): 656–664.
7. Prescher S., Koehler J., Koehler F. e-Health in cardiology: remote patient management of heart failure patients. e-Journal of Cardiology Practice. 2020; 18 (26).



8. Ускач Т.М. Трансформация терапии хронической сердечной недостаточности в современных клинических рекомендациях. Поликлиника. 2023; 5: 11–14.
9. Лечение артериальной гипертензии у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020.
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S): 8–158.
11. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (10): 5593.
12. Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Свирида О.Н. и др. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в различных регионах Российской Федерации. Часть II. Частота применения основных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности и динамика количества госпитализаций. Кардиологический вестник. 2023; 18 (2): 29–34.
13. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021; 61 (4): 4–14.
14. Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017; 57 (S4): 11–18.
15. Насонова С.Н., Лаптева А.Е., Жиров И.В. и др. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. Кардиология. 2021; 61 (8): 76–86.
16. Peng X, Su Y, Hu Z, et al. Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure. A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (35): e12069.
17. Aamodt I.T., Lycholip E., Celutkienė J., et al. Self-care monitoring of heart failure symptoms and lung impedance at home following hospital discharge: longitudinal study. J. Med. Internet Res. 2020; 22 (1): e15445.
18. Thomas R.J., Beatty A.L., Beckie T.M., et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation. 2019; 140: e69–89.
19. Голухова Е.З. Эксперты призывают незамедлительно начинать четырехкомпонентную терапию больным с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Креативная кардиология. 2020; 14 (3): 201–205.
20. Карпов Ю.А., Пушкарева С.Ю., Тхорикова В.Н. «Великолепная четверка»: эффективность и влияние каждого из компонентов базовой терапии и своевременности их назначения на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Атмосфера. Новости кардиологии. 2022; 1: 32–40.

Pharmacotherapy of Chronic Heart Failure: Clinical Recommendations and Practical Realities

N.P. Kirilenko, PhD, Prof., I.A. Zhmakin, PhD, N.N. Ilyina, PhD

Tver State Medical University

Contact person: Nikolay P. Kirilenko, pitaniepetrovich@yandex.ru

Introduction. The problem of the quality of pharmacotherapy in patients with chronic heart failure (CHF) remains extremely relevant. The goal is to assess the quality of drug therapy for this pathology in outpatient settings.

Material and methods. Using the analysis of outpatient records and an online survey of the population, the appointment by doctors and the use of three-component therapy by patients were studied. 102 patients with CHF participated in the study.

Results. Doctors and patients used all five groups of three-component therapy in different percentages: beta blockers (BB), angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor antagonists (ARAI), aldosterone antagonists (AA) and the combination 'valsartan + sacubitril'. More often, doctors and patients used BB in an equal percentage of cases. Of the seven BB, only five were listed in the clinical guidelines. In 3/4 of the cases, bisoprolol was used as the less expensive of the group of once-prescribed BB. ACE inhibitors were used less frequently. Lisinopril, preferred from a pharmaco-economical point of view, was used only in every fifth case. This also concerned the demand for ARAII, but of the six drugs, only two (valsartan and losartan) are prescribed in the recommendations; inexpensive losartan was used in half of the cases. Doctors prescribed AA less often than patients took them. Preference was given to expensive Veroshpiron rather than cheap spironolactone. Eplerenone was not used. The combination 'valsartan + sacubitril' was not prescribed by doctors, but patients used it. In every tenth case, nine variants of fixed combinations of antihypertensive drugs were used. Prestilol, preferred from the standpoint of treatment of CHF, was used in every fourth case. Against the background of a large number of drugs (34 names) prescribed by doctors to patients with CHF, only one in four received three-component therapy. The latter was prescribed by doctors only to every tenth patient.

Conclusion. The structure of pharmacotherapy in patients with CHF in outpatient settings requires significant changes in order to comply with clinical recommendations. It is proposed to use IT technologies for this purpose.

Keywords: pharmacotherapy, chronic heart failure, IT technologies



¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна

² Центральная государственная медицинская академия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Оценка функции протезированных клапанов в современной клинической практике

И.Н. Посохов, д.м.н., проф.¹, Е.А. Праскурничий, д.м.н.^{2,3}, О.И. Морозова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Игорь Николаевич Посохов, igor@posohov.ru

Для цитирования: Посохов И.Н., Праскурничий Е.А., Морозова О.И. Оценка функции протезированных клапанов в современной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 54–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-26-54-60

Благодаря стремительному развитию техники в клинической практике все чаще наблюдаются пациенты, перенесшие вмешательство на клапанах сердца. Для врачей разных специальностей становится актуальным приобретение компетенций по ведению пациентов с протезированными клапанами. В рамках этих компетенций важно также понимание основных принципов использования современных методов диагностики.

Ключевые слова: клапанная болезнь сердца, дисфункции протезированного клапана, эхокардиография, компьютерная томография сердца, магнитно-резонансная томография сердца

Введение

За последние десятилетия ведение пациентов с клапанной болезнью сердца (КБС) существенно изменилось. Благодаря быстрому развитию методик вмешательств на клапанах заболевание стало менее летальным [1]. Протезирование получает широкое распространение, соответственно в клинической практике возрастает количество пациентов с протезами. Их ведение требует комплексной оценки функции протезированного клапана с учетом клинической информации и результатов инструментальных исследований.

Клиническая информация чрезвычайно важна, поскольку позволяет определить показания к исследованию, симптомы, размер и тип протеза клапана, а также дату операции. Необходимо учитывать такие показатели, как артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС), рост, вес. Так, ЧСС влияет на продолжительность диастолического наполнения, а следовательно, на средние градиенты митрального и трикуспидального клапанов. Показатели роста и веса используются при расчете площади поверхности тела, которую необходимо знать для вычисления индексированных показателей.

При оценке функции протезов основополагающими являются инструментальные методы [2]. Для практических врачей разных специальностей становится актуальным приобретение компетенций по ведению

пациентов с протезированными клапанами. Важно также понимание основных принципов, которыми руководствуются при использовании указанных методов диагностики.

Типы протезов клапанов

Выбор протезов клапанов широк. Разнообразие обусловлено локализацией имплантации, основной патологией, операционной техникой и индивидуальными особенностями пациента. Например, механические клапаны более долговечны, чем биологические [3], тем не менее требуют постоянной антикоагулянтной терапии [2]. Однако несколько причин, включая предпочтения пациента, привели к тому, что за последнее десятилетие частота протезирования механическими клапанами сократилась. При этом увеличилась частота транскатетерных процедур и снизилась частота имплантаций механических клапанов [4].

Наиболее распространенным среди механических клапанов типом считается двустворчатый (рис. 1). Он обеспечивает наилучшую для таких протезов гемодинамику [5]. Запирающий элемент в нем выполнен в виде двух симметрично расположенных полукруглых створок, прикрепленных к каркасу посредством шарнирного соединения. Примерами двустворчатого протеза служат зарубежные St. Jude Medical, Carbomedics и отечественные Карбоникс, Роскардикс, Мединж.

Согласно данным литературы, реже применяются одностворчатые (или поворотнo-дискoвые) протезы с конструкцией запирающего элемента в виде диска, закрепленного шарнирно с возможностью вращения вокруг оси, расположенной в плоскости корпуса, такие как Bjork-Shiley, ЛИКС, МИКС. Имеются также разновидности с единственной опорой, идущей через центр диска со специальным отверстием для нее, – Medtronic-Hall. Эта опора в форме «гусиной шеи» позволяет диску свободно перемещаться. Необходимо отметить, что шаровой клапан Старра – Эдвардса больше не имплантируется.

Биологические протезы могут представлять собой ксенотрансплантаты (ксенографты), содержащие ткань перикарда свиньи или крупного рогатого скота, гомотрансплантаты (из трупного материала) или аутоотрансплантаты (операция Росса). Часто используются стентированные ксенографты, в которых створки перикарда монтируются либо внутри, либо снаружи каркаса стента. В целях увеличения площади клапана и снижения трансклапанного градиента разработаны бескаркасные протезы (в частности, Freestyle) [6]. Продолжает развиваться технология транскатетерного протезирования [4] с использованием баллонорасширяемых интрааннулярных или самораскрывающихся супрааннулярных и интрааннулярных протезов, проходящих клинические исследования. К таким протезам относятся SAPIEN, Evolut, Harmony, Navitor, МедЛаб-КТ.

Дисфункции протезированных клапанов

Известно несколько категорий дисфункции протезированных клапанов [7]:

- структурная;
- неструктурная;
- инфекционный эндокардит (ИЭ);
- тромбы.

Под структурной дисфункцией клапана понимают постоянные внутренние изменения протеза клапана: износ, разрушение, фиброз или кальцификацию створок, а также перелом или деформацию каркаса или стойки. Структурная дисфункция в биологических протезах встречается чаще, чем в механических. Наиболее частая причина дегенерации биопротезов – кальцификация. Обычно она поражает створки и элементы каркасов [8].

Неструктурная дисфункция – любая аномалия протеза, не связанная с его конструкцией, но приводящая к нарушению функции клапана. Например, дисфункция, возникающая при несоответствии размера протеза размеру пациента. В этом случае возникают высокий градиент и функциональный стеноз [2]. Еще одна часто описываемая в литературе неструктурная дисфункция – параклапанная утечка. В имплантированных хирургическим путем клапанах она может возникать из-за отхождения пришивной манжеты, ИЭ, аневризмы восходящей аорты, а в транскатетерных клапанах – из-за неправильного прилегания к нативной ткани или глубины имплантации, а также кальцификации створки или кольца [7]. Кроме того,

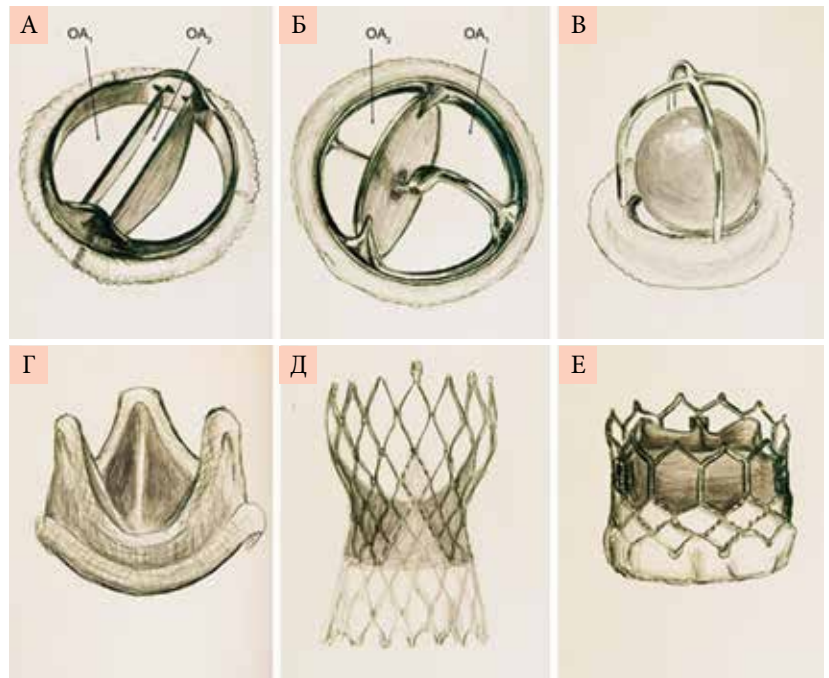


Рис. 1. Протезы клапанов сердца (масштаб не соблюден): механические – двустворчатые (А), поворотнo-дискoвые или одностворчатые (Б), шаровые (В); биологические – каркасные (Г), транскатетерные самораскрывающиеся (Д) и расширяемые баллоном (Е). В первых двух клапанах отмечены площади отверстий, одни из которых больше (ОА₁), другие меньше (ОА₂)

описаны эмболизация клапана, дилатация камер сердца после имплантации, ущемление створок или дисфункция из-за паннуса (фиброзной ткани, которая растет в периааннулярной области) [9].

ИЭ становится все более актуальной клинической проблемой. ИЭ можно наблюдать в любое время после операции у 1–6% пациентов с протезами клапанов с частотой 0,3–1,2% на каждый пациентo-год [10]. При механических клапанах инфекция почти всегда распространяется из пришивной манжеты и приводит к таким осложнениям, как утечки, абсцесс и распространение на соседние структуры. Инфекции биопротезного клапана могут возникать в створках и распространяться на пришивное кольцо или параклапанную область. В аортальной позиции иногда имеют место псевдоаневризмы [11]. Инфицированная псевдоаневризма при протезированном клапане является результатом дренирования параклапанного абсцесса в соседнюю камеру сердца. I.D. Ried и соавт. (2024) указывают на более высокую частоту перечисленных осложнений у пациентов, носящих протезы, содержащие полимерные частицы [12].

У 0,3–8% пациентов с протезированными клапанами сердца наблюдаются тромбы [13]. Механические клапаны более тромбогенны, чем биологические, но только при условии недостаточной антикоагулянтной терапии. Состояние сопровождается риском эмболии, который зависит от подвижности, размера и возраста тромба.

**Градиенты давления и площадь отверстия**

Общие принципы оценки гемодинамики в протезированных клапанах схожи с таковыми оценки стенозов нативных клапанов и заключаются в описании явлений, возникающих при прохождении жидкости через трубку с локальным сужением. При этом учитывают эффективную (ЕОА) и геометрическую (GOA) площадь отверстия, максимальную скорость кровотока (V_{max}), градиент (ΔP) и восстановление давления [14].

Ключевым уравнением расчета градиентов давления считают упрощенное уравнение Бернулли:

$$\Delta P = 4V^2.$$

У пациентов с аортальными протезами и большим сердечным выбросом или узким выходным трактом левого желудочка (ЛЖ) при проксимальной скорости (V_1) > 1,5 м/с эту скорость уже нельзя игнорировать. Градиент давления рассчитывают по формуле:

$$\Delta P = 4(V_2^2 - V_1^2).$$

Более полно функции протеза характеризует эффективная площадь отверстия, которую рассчитывают с помощью уравнения непрерывности:

$$EOA = \frac{SV}{VTI},$$

где EOA – эффективная площадь отверстия;

SV – ударный объем;

VTI – интеграл линейной скорости кровотока [15].

В некоторых искусственных клапанах, например двустворчатых, имеется разделение на несколько потоков, где восстановление давления происходит отдельно [16]. Так, меньшее центральное отверстие в двустворчатых клапанах (рис. 1) приводит к образованию высокоскоростной струи, что соответствует локализованному падению давления, которое нормализуется, как только центральный поток воссоединяется с потоками, исходящими из двух больших боковых отверстий [16]. Если внимание исследователя сосредоточено только на центральном отверстии (например, при доплерографии), возможны переоценка ΔP и недооценка ЕОА.

Несоответствие размеров протеза и пациента

Частота возникновения умеренного несоответствия между размером протеза аортального клапана и размером пациента – 20–70%, тяжелого – 2–20%. Подобное несоответствие наблюдается, когда ЕОА в протезе слишком мала по сравнению с размером тела и потребностями пациента в кровотоке в состоянии покоя [17]. Обычно это может быть одной из причин высоких трансклапанных градиентов.

В условиях клапанной болезни с низким потоком градиент (ΔP) может быть не повышен, но связан с худшим исходом [18]. Поэтому для оценки меры тяжести предпочтительнее расчет ЕОА, которую соотносят с площадью поверхности тела, то есть индексированной ЕОА. Чем она ниже, тем клинический исход хуже. Как правило, с уменьшением индексированной ЕОА градиенты увеличиваются постепенно. При значениях менее 0,8–0,9 см²/м² (в среднем 0,85 см²/м²)

их увеличение становится более выраженным, что демонстрирует экспоненциальный рост [19].

К неблагоприятным исходам относятся сердечная недостаточность, снижение толерантности к нагрузке, высокая частота госпитализации, развитие дисфункций ЛЖ с низким потоком и градиентом, митральная регургитация и снижение выживаемости [20].

Несоответствие размеров протеза и пациента также может возникать при использовании митральных протезов [21]. Расчет индексированной ЕОА митрального протеза методом периода полуснижения давления часто приводит к завышению результата вычислений, поэтому используют уравнение непрерывности. Пороговые значения расчетных величин для митрального протеза выше, чем для аортального: менее 1,2 см²/м² для умеренного несоответствия и менее 0,9 см²/м² – для тяжелого [22].

Регургитация

Регургитация в протезированных клапанах может быть физиологической и патологической.

Фракция физиологической регургитации не превышает 10–15% [2]. Ее подразделяют на два типа:

- 1) ретроградное смещение объема крови (объема закрывающего), вызванное движением окклюдера (закрывающего элемента);
- 2) истинная тривиальная легкая регургитация в шарнирах этого элемента.

В шаровых механических клапанах объем закрытия обычно мал, а истинная регургитация и вовсе отсутствует. В других механических клапанных протезах с поворотными дисками возникают оба вида регургитации. При этом истинная регургитация происходит через так называемые промывочные жиклеры либо через центральное отверстие в протезах, устроенных по типу Medtronic-Hall. В биологических клапанных протезах, чаще в бескаркасных, также обнаруживают незначительную центральную регургитацию, что связано в основном с повышением чувствительности доплеровских режимов.

Патологическая регургитация может быть как центральной, так и параклапанной. Патологическая центральная клапанная регургитация чаще наблюдается при использовании биологических клапанов. Параклапанная регургитация встречается при любом типе протезов. Распространенность параклапанной регургитации колеблется от 5 до 20%. Большинство утечек клинически и гемодинамически незначимы и в отсутствие эндокардита характеризуются доброкачественным течением [23].

Данные эхокардиографии

Одна из характеристик протеза, визуально оцениваемая в ходе эхокардиографии, – подвижность. Так, независимое или покачивающееся движение протеза аортального клапана служит диагностическим признаком его частичного отхождения. Однако повышенная подвижность протеза митрального клапана не обязательно обусловлена его дисфункцией, а может быть связана, например, с реконструкцией

предсердий или необычным расположением пришивного кольца внутри левого предсердия. Такая подвижность отличается от частичного отхождения отсутствием параклапанной регургитации [24].

Другая визуальная характеристика – утолщение корня аорты. Оно может быть обусловлено либо гематомой и отеком после установки протеза, которые постепенно редуцируются, либо абсцессом корня, не имеющим закономерной динамики после вмешательства. Для дифференциальной диагностики этих состояний используют интраоперационные и повторные послеоперационные исследования [24]. Визуализации поддаются также тромбы, представляющие собой образования умеренной эхоплотности, способные распространяться в полости сердца. В биопротезных клапанах тромб может проявляться в виде утолщения створок [25].

Оценить функцию протеза клапана без доплерографической эхокардиографии в импульсно-волновом, непрерывно-волновом и цветном режимах невозможно. Это исследование применяется также для оценки клапанной регургитации в нативном клапане [26]. Однако в ходе исследования могут возникнуть сложности из-за акустической реверберации и затенения от протеза (рис. 2). Аномальную струю удастся визуализировать, если она исходит и/или движется за пределами таких зон. Использование 3D-трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) с доплерографией улучшает оценку и измерение протезной регургитации [27], а также дифференциацию центральных и боковых струй. Обычно в ходе исследования выбирают точки, в которых лучше видны клапан или параклапаные структуры. Так, вид протезов анфас позволяет легко локализовать параклапаные утечки. Такой вид наиболее удобен для чрескожных вмешательств. Оптимальные 3D-снимки позволяют визуализировать окружающие ткани и ориентиры клапанов таким образом, чтобы можно было указать и отобразить локализацию поражения [28].

Допплерографию используют при расчете ЕОА по указанной выше формуле. Необходимо учитывать, что неточное измерение диаметра выносящего тракта и неверное положение контрольного объема способны привести к ошибкам при оценке этой площади при аортальных протезах [29]. В ходе исследования механических клапанов рекомендуется располагать контрольный объем чуть ниже их плоскости и учитывать наибольший диаметр, измеренный перпендикулярно выносящему тракту. При исследовании транскатетерных клапанов контрольный объем должен находиться апикальнее каркаса (на пике систолы), а диаметр измеряется по внешним краям (outer-to-outer) [30]. При использовании диаметра по внутренним краям, внутри стента, результат вычисления оказывается завышенным. В качестве альтернативы расчета SV можно использовать биплановый (модифицированный) метод Simpson и 3D-объемы ЛЖ. Однако T. Kitano и соавт. (2019) показали, что такие методы в отличие от магнитно-

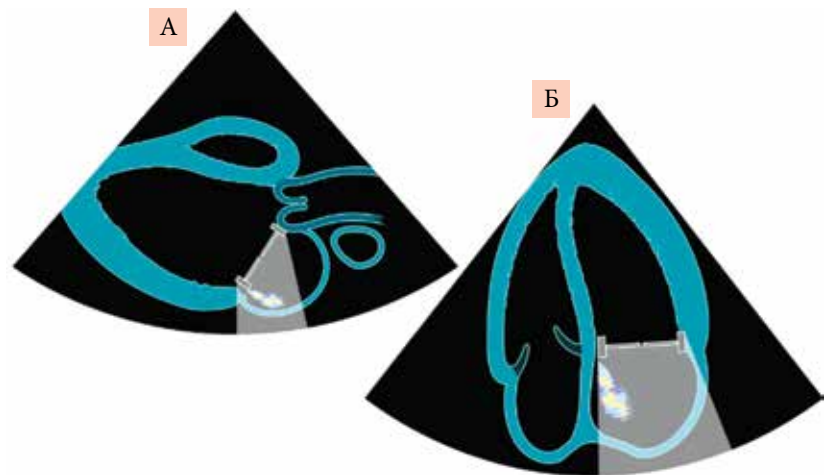


Рис. 2. Схематичное изображение аттенуации (серый цвет) и механизма маскирования потока регургитации протезом митрального клапана: А – парастерная позиция, Б – апикальная позиция

резонансной томографии (МРТ) сердца недооценивают SV [31]. При протезах митральных клапанов для расчета ударного объема используют поток либо через аортальное кольцо, либо через легочное в отсутствие регургитации.

В недавнем анализе исходов при хирургических и транскатетерных вмешательствах на аортальном клапане хорошие диагностические характеристики показал DVI, индекс доплеровской скорости. Показатель в этом исследовании рассчитывали по формуле:

$$DVI = \frac{VTI_{LVOT}}{VTI_{JET}}$$

то есть как отношение измеренного в импульсно-волновом режиме интеграла скорости кровотока проксимальнее клапана в выносящем тракте ЛЖ (VTI_{LVOT}) к измеренному в непрерывно-волновом режиме VTI, проходящему через клапан (VTI_{JET}). $DVI \leq 0,35$ ассоциируется с неблагоприятным исходом при хирургических вмешательствах, но не при транскатетерных [32].

Предлагаются также DVI для митрального (только соотношение обратное: VTI через митральный клапан соотносят с VTI в выносящем тракте ЛЖ), легочного и трикуспидального протезов, но требуются дополнительные исследования [25].

Как и у всех пациентов с КБС, у лиц с протезами клапанов может наблюдаться несоответствие между симптомами и гемодинамикой в покое. В таких ситуациях полезно выполнение стресс-эхокардиографии с физическими или фармакологическими нагрузками. Для фармакологических нагрузок применяют добутамин. Многие авторы отдают предпочтение физическим нагрузкам, особенно велоэргометрии в положении лежа, поскольку после теста на беговой дорожке гемодинамика может быстро вернуться к исходному уровню перед измерениями. В целом протоколы оценки протеза аналогичны таковым оценки нативного клапана [33].



Другие методы оценки функции протезов

Первым неинвазивным методом оценки механических клапанов была кинофлюороскопия. Механические клапаны обычно рентгеноконтрастны, что позволяет оценить основание (в том числе его аномальный наклон, указывающий на отхождение и возможную регургитацию) и окклюдер, его подвижность [34]. При биопротезных клапанах ценность метода ограничена. В настоящее время из-за широкого использования ТЭЭ и компьютерной томографии (КТ) кинофлюороскопия отошла на задний план и является дополнительным инструментом.

В силу широкой доступности эхокардиографии частота выполнения инвазивного (катетерного) гемодинамического метода при дисфункции клапанных протезов сократилась. Как и для нативных клапанов, для расчета ЕОА протеза применима формула Горлина [1]. Не исключены повреждение катетера и осложнения при пересечении им механического клапана [35]. При необходимости инвазивной оценки митрального стеноза рекомендуется прямое измерение давления в левом предсердии транссептальным методом. Для оценки протезированной трансклапанной или параклапанной регургитации и других осложнений, в том числе наличия свищей и псевдоаневризмы, целесообразно введение контраста [2].

Точную функциональную и анатомическую оценку протеза клапана и камер сердца обеспечивает КТ. КТ незаменима при исследовании механических протезов. С целью визуализации сердечного цикла КТ синхронизируют с электрокардиограммой, которая обычно проводится с относительной задержкой (в процентах). При нарушениях ритма используют ретроспективное стробирование и реконструкцию с абсолютной задержкой (в миллисекундах) [36]. Применение КТ в рутинном наблюдении ограничено, но целесообразно в случае, если обычное обследование не выявило этиологию дисфункции, а также при планировании структурного вмешательства. КТ позволяет изучить кальцификацию створок биопротеза, однако общепринятой диагностической стратегии количественного анализа такой кальцификации пока не существует [37]. КТ может также играть роль в диагностике ИЭ при протезированном клапане: в то время как ТЭЭ позволяет оценить вегетации и перфорации створок, КТ обеспечивает достоверное обнаружение корневого абсцесса [38]. Проведение КТ с контрастом важно для визуализации и дифференциальной диагностики тромба, паннуса или установления другой причины ограничения движения створок. Тромб может проявляться как утолщение и гиподаттенуация створок. Метод позволяет оценить это утолщение и ограничение движения, а также обнаружить и локализовать параклапанные утечки, не скрытые металлическими деталями [39].

Дополнительную роль в оценке протеза клапана играет МРТ сердца. Разная импульсная последо-

вательность МРТ сердца ассоциируется с разными артефактами. Степень выраженности артефакта зависит также от типа клапана и может быть незначительной или очень выраженной, препятствующей диагностике. При наличии минимальных артефактов на киноизображениях можно распознать наличие стеноза или регургитации, визуализировать экскурсию створок или окклюдеров, провести планиметрию ЕОА и идентифицировать увеличенную подвижность при частичном отхождении [40]. Современные возможности МРТ связаны с получением фазоконтрастных изображений, фазовым кодированием в плоскости. Это улучшает визуализацию турбулентности потока через стенозированные протезы клапанов или клапанной/параклапанной регургитации, позволяет проводить прямую количественную оценку пиковых скоростей/градиентов через протезы, общего ударного объема, объема и фракции регургитации [26, 41].

Наконец, следует отметить позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) сердца. Ее основная роль заключается в выявлении ИЭ протезированного клапана. ПЭТ с фтордезоксиглюкозой показывает интенсивное увеличение поглощения в ткани при наличии ИЭ. Однако это следует интерпретировать с осторожностью, поскольку небольшое или даже умеренное параклапанное поглощение считается нормальным в течение года после операции [42]. Имеются также публикации о выявлении клапанов с риском структурной дегенерации с помощью ПЭТ и новых радиофармпрепаратов, но результаты в этой области ограничены, требуются дальнейшие исследования [37].

Заключение

Эхокардиография, цветная и спектральная доплерография являются предпочтительными методами оценки протезированных клапанов сердца. В целом оценка их функции – более сложная задача, чем исследование нативных клапанов, из-за субоптимальной визуализации, а также вариабельности гемодинамики и площади просвета широкого диапазона типов и размеров протезов. Нередко для определения механизма дисфункции или тяжести регургитации требуется расширенная визуализация. В дополнение к традиционной роли 2D и 3D ТЭЭ в оценке дисфункции клапана мощными методами визуализации стали КТ и МРТ. КТ обеспечивает получение изображений с высоким разрешением и предпочтительна при использовании механических клапанов. В то же время основным преимуществом современной МРТ является количественная оценка тяжести регургитации. Решение о выборе дополнительного метода визуализации, соответствующего клиническому состоянию пациента, типу и положению протеза клапана, а также предполагаемой обструкции или регургитации, должно быть взвешенным, поскольку каждый метод имеет преимущества и ограничения. ☺



Литература

1. Посохов И.Н. Клапанная болезнь сердца в практике терапевта: лекции. М.: Государственный научный центр РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2023; 134.
2. Zoghbi W.A., Jone P.N., Chamsi-Pasha M.A., et al. Guidelines for the evaluation of prosthetic valve function with cardiovascular imaging: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2024; 37 (1): 2–63.
3. Yu J., Qiao E., Wang W. Mechanical or biologic prostheses for mitral valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2022; 45 (7): 701–716.
4. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021; 143 (5): e35–e71.
5. Wang A., Wang Y., Liu W., et al. Effect of valve leaflet surface patterning on valve hydrodynamic performance. *Int. J. Artif. Organs.* 2023; 10 (11): 569–573.
6. Yang B., Malik A., Farhat L., et al. Influence of age on longevity of a stentless aortic valve. *Ann. Thorac Surg.* 2020; 110 (2): 500–507.
7. VARC-3 WRITING COMMITTEE; Génereux P., Piazza N., Alu M.C., et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (19): 1825–1857.
8. Butany J., Collins M.J., Nair V., et al. Morphological findings in explanted Toronto stentless porcine valves. *Cardiovasc. Pathol.* 2006; 15 (1): 41–49.
9. Ha H., Koo H.J., Huh H.K., et al. Effect of pannus formation on the prosthetic heart valve: in vitro demonstration using particle image velocimetry. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0199792.
10. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (39): 3948–4042.
11. Manokaran P., Krishnasamy S., Aman R.R.A.B.R., et al. Aortic root pseudoaneurysm: a case report and literature review. *Indian J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2024; 40 (1): 68–77.
12. Ried I.D., Omran H., Potratz M., et al. Infective endocarditis after isolated aortic valve replacement: comparison between catheter-interventional and surgical valve replacement. *Clin. Res. Cardiol.* 2024 [Epub ahead of print].
13. Serban A., Gavan D., Pepine D., et al. Mechanical valve thrombosis: current management and differences between guidelines. *Trends Cardiovasc. Med.* 2023; S1050-1738(23)00065-8.
14. Посохов И.Н. Аортальный стеноз: современное состояние проблемы и терапевтическая практика. *Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна* 2023; 1: 46–53.
15. Herrmann H.C., Pibarot P., Wu C., et al. Bioprosthetic aortic valve hemodynamics: definitions, outcomes, and evidence gaps: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 80 (5): 527–544.
16. Baumgartner H., Khan S., DeRobertis M., et al. Effect of prosthetic aortic valve design on the Doppler-catheter gradient correlation: an in vitro study of normal St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards and Hancock valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19 (2): 24–32.
17. Rocha R.V., Rao V. Prosthesis-patient mismatch after TAVI and outcomes: prevention is the best medicine. *Can. J. Cardiol.* 2024; 40 (1): 123–124.
18. Abbas A.E., Ternacle J., Pibarot P., et al. Impact of flow on prosthesis-patient mismatch following transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2021; 14 (8): e012364.
19. Pibarot P., Dumesnil J.G. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36 (4): 1131–1141.
20. Pibarot P., Magne J., Leipsic J., et al. Imaging for predicting and assessing prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019; 12 (1): 149–162.
21. Tomšič A., Arabkhani B., Schoones J.W., et al. Prosthesis-patient mismatch after mitral valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan-Meier-derived individual patient data. *J. Card. Surg.* 2020; 35 (12): 3477–3485.
22. Pibarot P., Herrmann H.C., Wu C., et al. Standardized definitions for bioprosthetic valve dysfunction following aortic or mitral valve replacement: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 80 (5): 545–561.
23. Zoghbi W.A., Asch F.M., Bruce C., et al. Guidelines for the evaluation of valvular regurgitation after percutaneous valve repair or replacement: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Japanese Society of Echocardiography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019; 32 (4): 431–475.
24. Carlson S., Habib G., Chen T., et al. Multimodality imaging for prosthetic valves evaluation: current understanding and future directions. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2022; 72: 66–77.
25. Egbe A.C., Pislaru S.V., Pellikka P.A., et al. Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: clinical and echocardiographic predictors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (21): 2285–2294.



26. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O., et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017; 30 (4): 303–371.
27. Kinno M., Raissi S.R., Olson K.A., Rigolin V.H. Three-dimensional echocardiography in the evaluation and management of paravalvular regurgitation. *Echocardiography.* 2018; 35 (12): 2056–2070.
28. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W., et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012; 25 (1): 3–46.
29. Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J., et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 17 (6): 589–590.
30. Hahn R.T., Leipsic J., Douglas P.S., et al. Comprehensive echocardiographic assessment of normal transcatheter valve function. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019; 12 (1): 25–34.
31. Kitano T., Nabeshima Y., Otsuji Y., et al. Accuracy of left ventricular volumes and ejection fraction measurements by contemporary three-dimensional echocardiography with semi- and fully automated software: systematic review and meta-analysis of 1,881 subjects. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019; 32 (9): 1105–1115.e5.
32. Hahn R.T., Douglas P.S., Jaber W.A., et al. Doppler velocity index outcomes following surgical or transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021; 14 (14): 1594–1606.
33. Lancellotti P., Pelliikka P.A., Budts W., et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 17 (11): 1191–1229.
34. Cianciulli T.E., Lax J.A., Beck M.A., et al. Cinefluoroscopic assessment of mechanical disc prostheses: its value as a complementary method to echocardiography. *J. Heart Valve Dis.* 2005; 4 (5): 664–673.
35. Kober G., Hilgermann R. Catheter entrapment in a Björk-Shiley prosthesis in aortic position. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1987; 13 (4): 262–265.
36. Suh Y.J., Im D.J., Hong Y.J., et al. Absolute-delay multiphase reconstruction reduces prosthetic valve-related and atrial fibrillation-related artifacts at cardiac CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017; 208 (5): W160–W167.
37. Cartlidge T.R.G., Doris M.K., Sellers S.L., et al. Detection and prediction of bioprosthetic aortic valve degeneration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73 (10): 1107–1119.
38. Jain V., Wang T.K.M., Bansal A., et al. Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a contemporary comparative meta-analysis. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2021; 15 (4): 313–321.
39. Makkar R.R., Blanke P., Leipsic J., et al. Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (24): 3003–3015.
40. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Rudolph A., Wassmuth R., Schulz-Menger J. Assessment of mitral bioprostheses using cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010; 12 (1): 36.
41. Haberka M., Malczewska M., Pysz P., et al. Cardiovascular magnetic resonance and transesophageal echocardiography in patients with prosthetic valve paravalvular leaks: towards an accurate quantification and stratification. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2021; 23 (1): 31.
42. Wahadat A.R., Tanis W., Scholtens A.M., et al. Normal imaging findings after aortic valve implantation on 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography. *J. Nucl. Cardiol.* 2021; 28 (5): 2258–2268.

Evaluation of the Function of Prosthetic Valves in Modern Clinical Practice

I.N. Posokhov, PhD, Prof.¹, Ye.A. Praskurnichiy, PhD^{2,3}, O.I. Morozova, PhD¹

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

² Central State Medical Academy

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Igor N. Posokhov, igor@posohov.ru

Due to the rapid development of technology in clinical practice, patients who have undergone surgery on heart valves are increasingly being observed. It is becoming relevant for doctors of different specialties to acquire competencies in the assessment and management of patients with prosthetic valves. Within these competencies, it is also important to understand the basic principles of using modern diagnostic methods.

Keywords: valvular heart disease, prosthetic valve dysfunction, echocardiography, computed tomography of the heart, magnetic resonance imaging of the heart

Кардосал®
ОЛМЕСАРТАН МЕДОКСОМИЛ



Кардосал® (олмесартан) обладает высокой антигипертензивной эффективностью¹⁻² и дополнительными ангиопротективными свойствами^{3-4*}

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® 10 МГ

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела]; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; гиперкалиемия; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет): как правило, у пожилых пациентов коррекции дозы препарата не требуется; при увеличении дозы олмесартана медоксомила до максимальной (40 мг в сутки) необходимо тщательно контролировать АД; применение у пациентов негроидной расы; печеночная недостаточность умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд – Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота) и гипонатриемия (например, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли); при одновременном применении с высокими дозами диуретиков; при одновременном применении с препаратами лития; одновременное применение с ингибиторами АПФ или алискиренсодержащими препаратами; прочие состояния, сопровождающиеся активацией РААС. **Побочное действие (часто).** *Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* фарингит, ринит, бронхит, кашель. *Нарушения со стороны пищеварительного тракта:* диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота. *Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:* боль в спине, боль в костях, артрит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* гематурия, инфекции мочевыводящих путей. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гипертриглицеридемия, гиперурикемия. **Общие нарушения:** боль, боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение активности креатинфосфокиназы. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кардосал®10 мг от 27.03.19 с внесенными изменениями от 01.06.2021, 17.03.2023 и 22.05.2023.**

РЕКЛАМА

* Статистически значимое снижение уровня маркеров воспаления, предотвращение ремоделирования в резистивных сосудах малого калибра у пациентов с артериальной гипертензией. ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: [495]785-01-00, факс: [495] 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.

1. Redon J. and Fabia M.J. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156. 2. Fabia M.J. et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336.

3. Fiser D. et al. Circulation 2004,110,1103-7. 4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172.

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



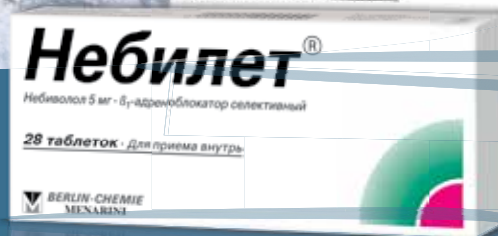
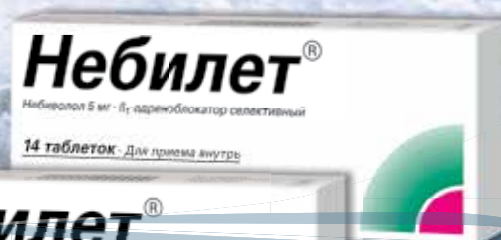
Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие на метаболические показатели³



- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет.
Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEB_06_2022_V01_print Дата утверждения 11.2022.