

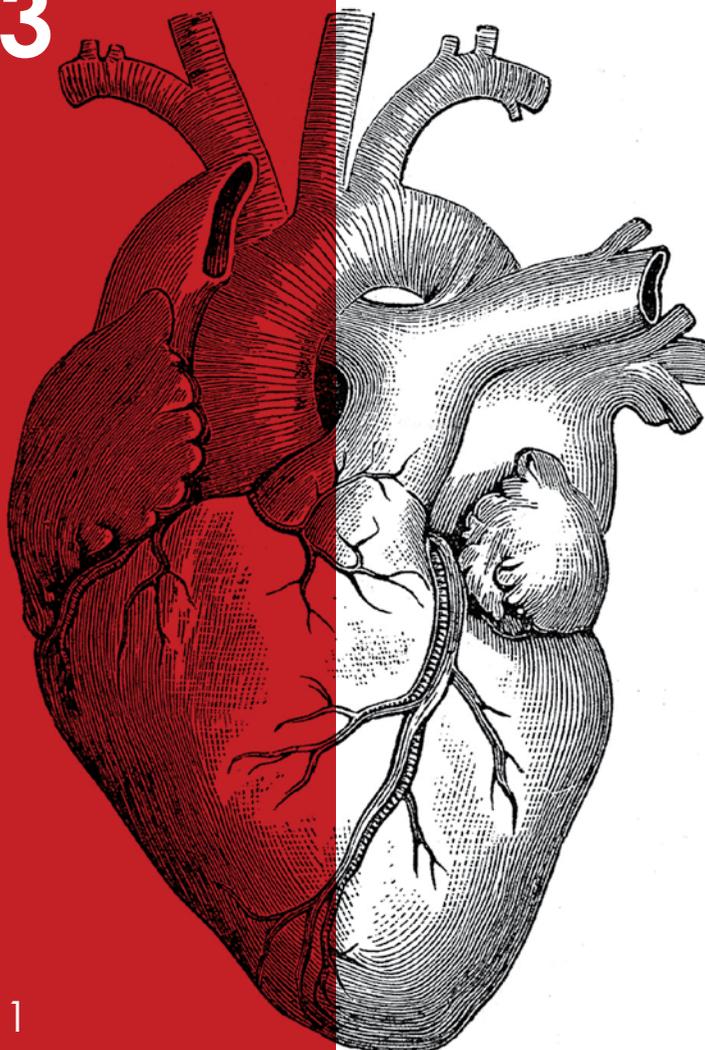
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

5

ТОМ 19 2023



КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ № 1

Комплексная оценка
клинико-лабораторных
показателей
состояния сердца
при новой
коронавирусной
инфекции

6

Определение значимых
электрокардиографических
признаков для выявления
воспалительных
изменений
миокарда и фиброза
постмиокардитического
генеза

14

Анализ лекарственных
назначений пациентам
с фибрилляцией
предсердий
и ишемической болезнью
сердца на соответствие
критериям STOPP/START

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

СЛАВИНОРМ®

ИДИ ДАЛЬШЕ, ЖИВИ ДОЛЬШЕ



Тройной механизм действия при атеросклеротическом поражении сосудов

- Восстанавливает функцию эндотелия¹
- Оказывает антиатерогенное действие¹
- Улучшает микроциркуляцию²

Комфортный курс терапии:

2 инъекции в неделю, 10 инъекций

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Славинорм®.
2. Б. И. Кузник, Г. А. Рыжак, В. Х. Хавинсон. Полипептидный комплекс сосудов и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии. Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 174–179

РЕКЛАМА



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 5.
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
Руководитель проекта
«Кардиология и ангиология»
С. ПАРХОМЕНКО
(s.parkhomenko@medcongress.su)

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)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 5.
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
Advertising Manager
'Cardiology and Angiology'
S. PARKHOMENKO
(s.parkhomenko@medcongress.su)

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)*
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. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
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.М. КУРБАЧЕВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Т.П. МАРКОВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА, Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА

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, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, 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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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)
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.M. KURBACHEVA, O.I. LETYAEVA,
T.P. MARKOVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA, R.M. FAYZULLINA

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, E.A. SABELNIKOVA

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. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

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. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, 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. 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

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

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, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, 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. 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

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

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, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 15 000 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.

Print run of 15 000 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

А.В. АГЕЙКИН, Д.В. УСЕНКО, А.В. ГОРЕЛОВ,
В.Л. МЕЛЬНИКОВ, К.А. ЗВОНОВА
Диагностические маркеры поражения сердца
у пациентов со среднетяжелой формой новой
коронавирусной инфекции 6

М.С. ГОРДЕЕВА, И.А. СЕРДИУКОВА, А.С. КРАСИЧКОВ,
Е.В. ПАРМОН
Анализ фрагментации QRS-комплекса и феномена ранней
реполяризации желудочков у пациентов со структурными
изменениями миокарда воспалительного генеза 14

Исследования in vitro

Ю.А. ХОЧЕНКОВА, Д.А. ХОЧЕНКОВ, К.В. КОРЖОВА,
Е.Ю. КАЖАРСКАЯ, Ю.С. МАЧКОВА, Т.А. СИДОРОВА
Ангиопротекторный и регенеративный потенциал
полипептидного препарата Славинорм при эндотелиальной
дисфункции и атеросклеротическом поражении сосудов 24

Ретроспективные исследования

В.А. ДЕ, А.И. КОЧЕТКОВ, М.С. ЧЕРНЯЕВА,
А.П. КОНДРАХИН, И.В. ВОЕВОДИНА, Л.Д. КОЗГУНОВА,
К.Б. МИРЗАЕВ, О.Д. ОСТРОУМОВА
Применение STOPP/START-критериев у пациентов
пожилого и старческого возраста с фибрилляцией
предсердий и ишемической болезнью сердца
в отделении многопрофильного стационара 32

Клиническая эффективность

В.Г. ГРАЧЕВ, С.С. ВЕДЕНСКАЯ, О.Г. СМОЛЕНСКАЯ
Лечение артериальной гипертензии у пациентов
пожилого возраста: проблемы и возможности 44

Медицинский форум

Новые данные в кардиологии для практического врача.
Последовательность назначения терапии
при артериальной гипертензии.
Схема выбора препаратов на разных ступенях 50

Новые данные в кардиологии для практического врача.
Проблема гиперурикемии в Нижегородском регионе
с позиций сердечно-сосудистого риска:
реальные пути решения 54

Артериальная гипертензия: новые перспективы
индивидуализации лечения и профилактики 56

Фенотипы артериального давления у пациентов,
перенесших COVID-19 58

Эффекты наружной контрпульсации у больных
с обострением хронической коронарогенной сердечной
недостаточности после перенесенного COVID-19 59

Гастроэнтерологические маски
сердечно-сосудистых заболеваний 60

Contents

Clinical Studies

A.V. AGEYKIN, D.V. USENKO, A.V. GORELOV,
V.L. MELNIKOV, K.A. ZVONOVA
Diagnostic Markers of Heart Damage
in Patients with a Moderate Form of New
Coronavirus Infection 6

M.S. GORDEEVA, I.A. SERDIUKOVA, A.S. KRASICHKOV,
E.V. PARMON
Analysis of Fragmentation QRS Complex
and Early Repolarization Pattern in Patients
with Myocardial Inflammatory Changes 14

Studies In Vitro

Yu.A. KHOCHENKOVA, D.A. KHOCHENKOV, K.V. KORZHOVA,
Ye.Yu. KAZHARSKAYA, Yu.S. MACHKOVA, T.A. SIDOROVA
Angioprotective and Regenerative Potential
of the Polypeptide Drug Slavinorm in Endothelial Dysfunction
and Atherosclerotic Vascular Lesions 24

Retrospective Studies

V.A. DE, A.I. KOCHETKOV, M.S. CHERNYAEVA,
A.P. KONDRACHIN, I.V. VOEVODINA, L.D. KOZGUNOVA,
K.B. MIRZAEV, O.D. OSTROUMOVA
Application of the STOPP/START Criteria
in Elderly Patients with Atrial Fibrillation
and Coronary Heart Disease in the Multispeciality
Hospital 32

Clinical Efficacy

V.G. GRACHEV, S.S. VEDENSKAYA, O.G. SMOLENSKAYA
Treatment of Arterial Hypertension in Elderly Patients:
Problems and Opportunities 44

Medical Forum

New Data in Cardiology for a Practical Doctor.
The Sequence of Therapy for Arterial Hypertension.
The Scheme of Selection of Drugs
at Different Stages 50

New Data in Cardiology for a Practical Doctor.
The Problem of Hyperuricemia
in the Nizhny Novgorod Region from the Standpoint
of Cardiovascular Risk: Real Solutions 54

Arterial Hypertension: New Perspectives of Individualization
of Treatment and Prevention 56

Phenotypes of Blood Pressure in Patients Who Underwent
COVID-19 58

Effects of External Counterpulsation
in Patients with Exacerbation of Chronic Coronary Heart Failure
After COVID-19 59

Gastroenterological Masks of Cardiovascular
Diseases 60

30 МАЯ – 1 ИЮНЯ
2023 ГОДА

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»
МО, Г. КРАСНОГОРСК, УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20,
3 ПАВ., 4 ЭТ., КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2023

БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2023»

XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2023»

XVI Научно-практическая конференция интервенционных
онкорадиологов

II Всероссийский конгресс с международным участием **«Академия лабораторной
медицины: новейшие достижения – 2023»**

XV Юбилейная Международная специализированная выставка оборудования,
техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека
«МедФармДиагностика – 2023»

Международная специализированная выставка оборудования и технологий
лабораторной медицины **«ЛабЭкспо – 2023»**

Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



Конгресс-оператор
000 «МЕДИ Экспо»



¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

² Пензенский государственный университет

³ Медицинский центр «Пенза-Мед»

Диагностические маркеры поражения сердца у пациентов со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции

А.В. Агейкин^{1, 2}, Д.В. Усенко¹, А.В. Горелов¹, В.Л. Мельников²,
К.А. Звонова^{2, 3}

Адрес для переписки: Алексей Викторович Агейкин, AgeykinAV@yandex.ru

Для цитирования: Агейкин А.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. и др. Диагностические маркеры поражения сердца у пациентов со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (5): 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-5-6-13

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований указывают на взаимосвязь новой коронавирусной инфекции (НКИ) с развитием острого миокардиального повреждения (ОМП). Огромное значение в поражении сердца имеет изменение цитокинового и хемокинового статуса, определяющего воспалительный потенциал. Целями данной работы стали комплексная оценка клинико-лабораторных показателей состояния сердца при НКИ и определение иммунопатогенетических механизмов поражения миокарда. Обследовано 180 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая форма». Оценивались факторы риска, уровни цитокинов и хемокинов (интерферон (ИФН) альфа, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-17, МIP-1b), маркеры кардиального повреждения/дисфункции (тропонин I и белок, связывающий жирные кислоты, NTproBNP), антимииокардиальных IgG-антител. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Microsoft Office (Microsoft Excel), а также статистического пакета STATISTICA 9.0. Для проверки нормальности распределения применяли W-критерий Шапиро – Уилка. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, недостоверными при $p \geq 0,05$. Установлено, что в остром периоде у 45% больных определяется повышение значений тропонина I. У них также отмечают достоверно более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b на фоне угнетения продукции ИФН-альфа. В остром периоде у трети больных выявляются антимииокардиальные антитела, которые достоверно чаще и в более высоких титрах определяются у пациентов с ОМП. Установлено наличие прямой корреляционной связи уровня антимииокардиальных антител с повышением количества C-реактивного белка, MIP-1b и ИЛ-17. Наиболее значимыми факторами риска развития повреждения миокарда при НКИ являются отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, повышенный индекс массы тела и сахарный диабет. Таким образом, высокие уровни C-реактивного белка, MIP-1b, ИЛ-17, антимииокардиальных антител, при сохраняющемся дефиците без тенденции к восстановлению уровня ИФН-альфа, при наличии вышеуказанных факторов риска, являются диагностически значимыми маркерами ОМП у пациентов со среднетяжелой формой НКИ.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, острое миокардиальное повреждение, цитокины, хемокины

Введение

На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующую позицию среди всех нозологических групп. По статистике Всемирной организации здравоохранения, количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2020 г. превысило показатель 2014 г., когда по данной причине скончалось 940 489 человек, при этом смертность составила 653,9 случая на 100 тыс.

населения. По данным Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, в 2020 г. от болезней системы кровообращения умерло 944 843 человека, что соответствует 643,9 случая на 100 тыс. населения.

Пандемия COVID-19 принесла много открытий и новых знаний в области кардиологии. Вся многогранность патологических проявлений COVID-19, вероятно, нам неведома до сих пор.



Поражение сердца при инфекции COVID-19 в первую очередь связывают с прямой инвазией вируса в кардиомиоциты с последующей их гибелью, поражением эндотелиальных клеток сосудов и развитием эндотелиита, изменением транскрипции клеток тканей сердца, активацией комплемента и комплемент-опосредованной коагулопатией и микроангиопатией, снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вегетативной дисфункцией [1–3].

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы и их проявления при COVID-19 весьма разнообразны. Чаще в патогенезе преобладают воспалительные изменения вследствие прямого вирусного или опосредованного аутоиммунными процессами повреждения. Примером последнего является развитие коронарита с последующим формированием аневризм при Kawasaki-подобной форме мультисистемного воспалительного синдрома. Реже имеют место гиперкоагуляционные процессы, а также побочное действие лекарственных препаратов [4].

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований указывают на взаимосвязь новой коронавирусной инфекции (НКИ) с сердечно-сосудистой патологией (усугубляют течение друг друга). Исследования также демонстрируют высокую частоту встречаемости ССЗ у госпитализированных больных COVID-19 [5, 6] и подтверждают данные о том, что наличие ССЗ определяет неблагоприятный прогноз течения инфекции и увеличивает риск смерти почти в 2,5 раза [7]. Особого внимания заслуживает острое миокардиальное повреждение (ОМП), которое, по разным данным, встречается у 8–28% пациентов в остром периоде НКИ [8].

Согласно данным одного из метаанализов, коморбидная кардиальная патология также указывает на неблагоприятный прогноз, приводя к летальному исходу. В данной группе достоверно оказывали влияние артериальная гипертензия (АГ) (отношение шансов (ОШ) 2,60; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,11–3,19), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (ОШ 6,72; 95% ДИ 3,34–13,52), нарушения сердечного ритма (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,43–5,25) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОШ 3,78; 95% ДИ 2,42–5,90) [9].

Особое место занимают аритмии, которые остаются одним из наиболее явных симптомов «ковидного сердца», затрагивая как молодых здоровых людей, так и пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью. Нарушения ритма сердца в течение длительного периода после перенесенного COVID-19 можно рассматривать не столько как осложнения, требующие неотложной терапии, сколько как признак стойкого воспаления [10]. Наряду с этим в исследованиях описаны сердечно-сосудистые осложнения при НКИ, в структуру которых входят миокардит, фатальные аритмии (9–17%), ОМП (0,9–11%), острая сердечная недостаточность (3–33%), кардиогенный шок (9–17%), а также венозные и артериальные тромбоэмболии [11].

С целью своевременной диагностики возникновения кардиальных осложнений после НКИ необходимо

контролировать уровень как специфических, так и неспецифических маркеров повреждения/дисфункции миокарда, включающие определение общего белка и белковых фракций, С-реактивного белка (СРБ), электролитов крови (калий, натрий, кальций); активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также тропонина I и натрийуретического пептида (NTproBNP). Кроме этого, в аспекте НКИ огромная роль отводится цитокиновому и хемокиновому статусу, определяющему воспалительный потенциал, в том числе в отношении сердечной мышцы.

Целями настоящего исследования стали комплексная оценка клинико-лабораторных показателей состояния сердца при НКИ и определение иммунопатогенетических механизмов поражения миокарда.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 180 пациентов (84 (46,6%) мужчины, 96 (53,4%) женщины), госпитализированных в стационар с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая форма». Диагноз во всех случаях был подтвержден методом ПЦР. Критерии среднетяжелой формы заболевания: наличие лихорадки $>38^{\circ}\text{C}$; одышки (частота дыхательных движений $> 22/\text{мин}$) и снижение уровня насыщения кислородом периферической крови ($\text{SpO}_2 < 95\%$) либо нарастание одышки при физических нагрузках; типичные изменения при компьютерной томографии, рентгенографии, характерные для вирусного поражения объема 25–50%; уровень С-реактивного белка сыворотки крови $> 10 \text{ мг/л}$. Пациенты наблюдались в течение всего периода пребывания в стационаре. Средний возраст пациентов составил 48,5 года [35; 65]: мужчин – 46,7 года [45; 65], женщин – 48,3 года [35; 63]. Больным НКИ, имеющим риск развития ССЗ, свойственно наличие факторов риска, перечень которых был сформирован в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ИБС (2020) (табл. 1). Среди немодифицируемых факторов риска учитывались возраст, пол, отягощенный семейный анамнез (подтвержденный диагноз инфаркта миокарда или ишемического инсульта у родственников первой линии у женщин – до 65 лет, у мужчин – до 55 лет). Среди модифицируемых фак-

Таблица 1. Распределение пациентов по гендерному признаку и факторам риска развития ИБС

Факторы риска	Мужчины (n = 84)	Женщины (n = 96)
<i>Немодифицируемые</i>		
Возраст, лет	46,7 [45; 65]	48,3 [35; 63]
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	32,1	21,9
<i>Модифицируемые</i>		
Избыточная масса тела, %	75	43,8
Курение, %	42,9	15,6
АГ, %	32,1	50
СД, %	28,6	18,8
Дислипотеинемия, %	57,1	34,4



торов оценивались избыточная масса тела, курение, наличие АГ, сахарного диабета (СД) и дислиппротеинемии. Согласно указанным клиническим рекомендациям, пациенты старше 45 лет попадают в группу риска развития ИБС. У всех пациентов учитывалась сопутствующая некардиальная патология (табл. 2). Все участники исследования проходили стандартное клинико-лабораторное обследование на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Дополнительно анализировали уровни биохимических, иммунологических и кардиоспецифических показателей:

- ✓ цитокинов и хемокинов: интерферона (ИФН) альфа, интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-17, МР-1b;
- ✓ маркеров кардиального повреждения: тропонина I (ТгI) и белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), маркера миокардиальной дисфункции – NTproBNP;
- ✓ уровня антимيوкардиальных IgG-антител.

Таблица 2. Сопутствующая некардиальная патология у больных COVID-19

Сопутствующая патология	Мужчины (n = 84)	Женщины (n = 96)
Хронический бронхит, %	10,7	6,3
Хронический тонзиллит, %	7,1	6,3
Хронический фарингит, %	7,1	12,5
Хронический панкреатит, %	7,1	9,4
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, %	3,6	9,4
Хроническая болезнь почек, %	3,6	6,3
Хронический пиелонефрит, %	7,1	6,3
Остеохондроз шейного отдела позвоночника, %	7,1	12,5
Хроническая ишемия головного мозга, %	7,1	9,4
Тревожно-депрессивное расстройство, %	0	6,3

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Microsoft Office (Microsoft Excel), а также статистического пакета Statistica 9.0. Для проверки нормальности распределения применяли W-критерий Шапиро – Уилка. При описании количественных переменных полученные данные представлялись как M (среднее) и SD (стандартное отклонение) (при нормальном распределении) или как Me (медиана) с 25-м и 75-м квартилями. Относительные величины представлены в процентах. Для оценки отличий между абсолютными величинами в двух несвязанных группах применяли U-критерий Манна – Уитни. При сравнении различий качественных показателей использовался критерий согласия χ^2 . Для оценки вероятности исхода заболевания в зависимости от наличия фактора риска рассчитывался относительный риск (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Для оценки динамики параметров (физикальные данные пациентов, результаты параклинических исследований) применяли критерий Уилкоксона (количественные признаки) и критерий Мак-Немара (качественные признаки).

Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена r. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, недостоверными при $p \geq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди кардиологических жалоб у больных НКИ выделяли головную боль (26,1%) и боль в области сердца (22,2%). Головная боль имела характер давящей и сжимающей в затылочной области и в 100% случаев встречалась у пациентов с АГ. Боль в области сердца у больных НКИ носила характер как коронарной, так и некоронарной, причем коронарная боль реги-

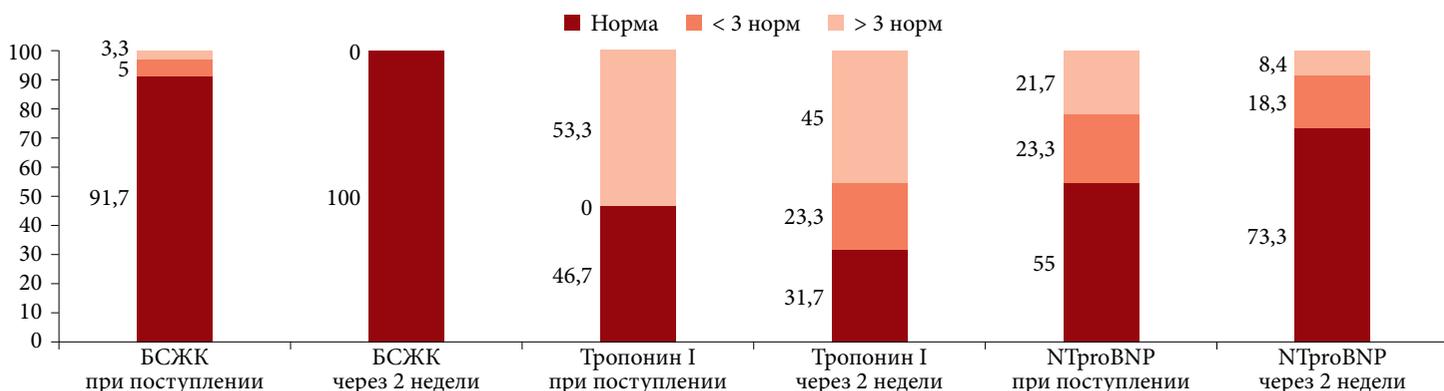


Рис. 1. Распределение больных НКИ по уровню маркеров миокардиального повреждения и дисфункции в разные периоды заболевания (%)

Таблица 3. Динамика маркеров миокардиального повреждения и дисфункции сердца у больных НКИ

Показатели	Госпитализация		Через 2 недели		p
	M ± SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	M ± SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	
БСЖК (норма 0–1 нг/л), Me	0,061	0,017–0,190	0,027	0,000–0,0062	> 0,05
NTproBNP (норма 0–200 пг/мл), Me	426,97	244,31–979,69	341,82	167,32–452,35	< 0,05
ТгI (норма 0–0,1 нг/л), M ± SD	0,95 ± 0,7	0,63–1,29	1,31 ± 0,9	0,81–2,14	< 0,05



стрировалась достоверно реже (32,5%), чем некоронарная (67,5%). У больных НКИ среднее значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) составило 86,62 [61; 104] уд/мин. Средние значения систолического артериального давления – 131,43 [110; 175] мм рт. ст., диастолического – 78,57 [70; 105] мм рт. ст. В целях диагностики поражения сердца у больных НКИ проанализированы уровни биохимических маркеров миокардиального повреждения – БСЖК и ТгI, а также миокардиальной дисфункции – NTproBNP (рис. 1 и табл. 3).

Анализ уровня маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ выявил достоверное повышение на 4–7-й день болезни среднего уровня ТгI, в том числе у 53,3% больных – более чем в три раза, что свидетельствовало о раннем поражении кардиомиоцитов у пациентов с COVID-19. На 20–22-й дни болезни повышение уровня ТгI наблюдалось у 68,3% больных, что говорило о нарастании ОМП в динамике НКИ.

В остром периоде НКИ у 45% больных регистрировалось достоверное повышение уровня NTproBNP, что указывало на развитие сердечной недостаточности острого периода COVID-19. На 20–22-й дни болезни наблюдалось снижение доли пациентов с повышенным уровнем NTproBNP с 45 до 26,7%, что объяснялось активацией адаптационных процессов в сердце на фоне уменьшения влияния цитокинового шторма на его функцию.

По данным ЭКГ и ЭхоКГ, уже в остром периоде НКИ наблюдается поражение правых и левых отделов сердца с развитием легочной гипертензии (28,3%), ишемии миокарда (8,3%) с развитием инфаркта миокарда (1,7%), аритмии (5%), сохраняющихся в течение периода реконвалесценции (табл. 4 и рис. 2).

Изменения биохимического состава крови указывают на некоторые особенности изменений между параметрами в группе больных НКИ без поражения сердца и с поражением сердца. Средние значения уровня СРБ во всех группах превышали референсные значения, за исключением уровня СРБ при госпитализации в группе без поражения сердца. При этом уровень СРБ у больных НКИ с поражением сердца был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных без поражения сердца.

Изменение уровня D-димера и ферритина отражает развитие гиперкоагуляционного синдрома, который манифестирует с развитием периферических тромбозов, что является косвенным признаком тромбоземболического синдрома (рис. 3–5). Уже в начальном периоде НКИ уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с поражением сердца и оставался таковым к моменту выписки (20–22-е сутки). Во все периоды НКИ уровень ферритина был высоким у больных с поражением сердца и достоверно снижался в группе пациентов без поражения сердца.

Для первичной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с поражением и без поражения сердца измеряли пульс и артериальное давление. У пациентов без поражения сердца среднее значение ЧСС

Таблица 4. Типичные ЭКГ-изменения у больных НКИ

Синдром ЭКГ	При поступлении, абс. (%)	Через 2 недели от момента госпитализации, абс. (%)
Типичный Р «pulmonale»	51 (28,3)	42 (23,3)
Ускоренный синусовый ритм	18 (10)	12 (6,7)
Гипертрофия левого желудочка	15 (8,3)	21 (11,6)
Депрессия ST	15 (8,3)	3 (1,7)
Снижение амплитуды и депрессия Т	15 (8,3)	12 (6,7)
Фибрилляция предсердий	9 (5)	6 (3,3)
Блокада правой ножки пучка Гиса	6 (3,3)	6 (3,3)
Удлиненный QT	6 (3,3)	3 (1,7)
Желудочковая тахикардия	0 (0)	9 (5)



Рис. 2. Изменения параметров ЭхоКГ у пациентов с НКИ (у.е.) (ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗС – задняя стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка)

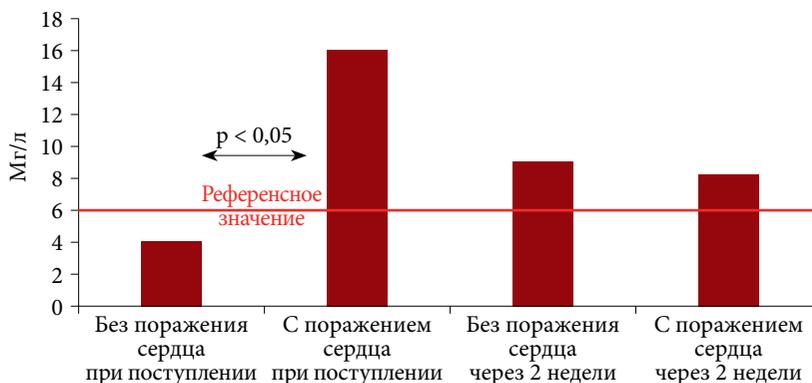


Рис. 3. Динамика уровня СРБ у больных НКИ с поражением и без поражения сердца

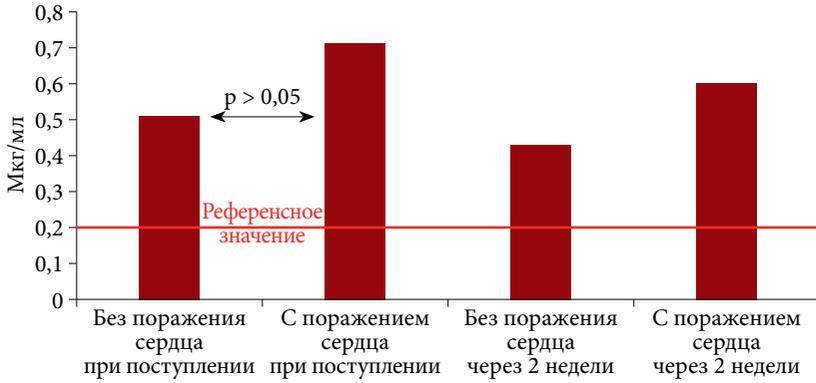


Рис. 4. Динамика уровня D-димера у больных НКИ с поражением и без поражения сердца

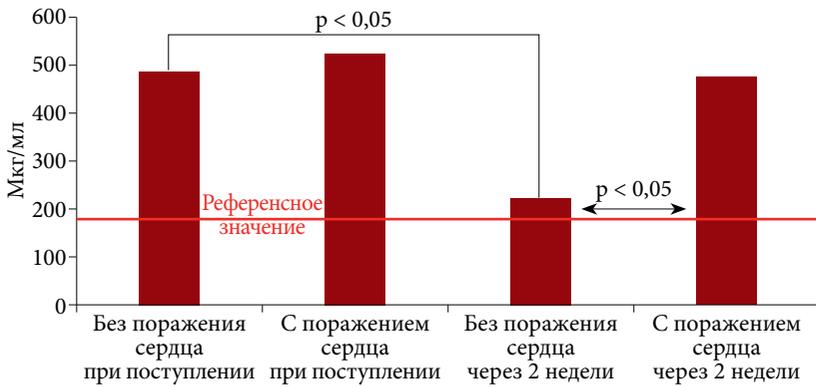


Рис. 5. Динамика уровня ферритина у больных НКИ с поражением и без поражения сердца

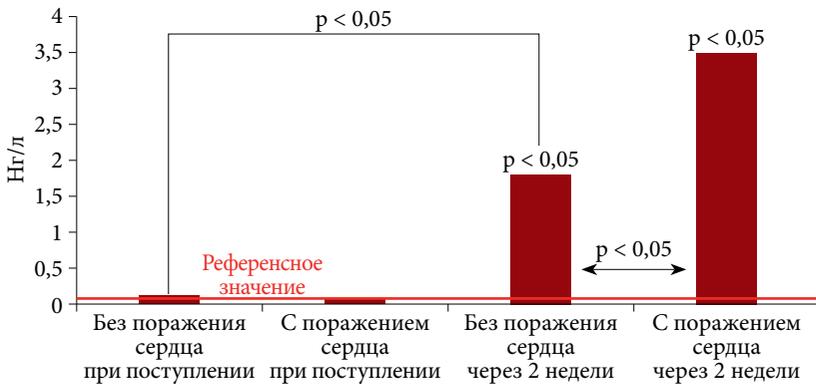


Рис. 6. Динамика уровня тропонина I у больных НКИ с поражением и без поражения сердца

составило 83 [61; 95] уд/мин, у пациентов с поражением сердца – 90 [72; 104] уд/мин ($p < 0,05$). У пациентов без поражения сердца среднее значение систолического артериального давления составило 124 [150; 110] мм рт. ст., диастолического – 77 [70; 90] мм рт. ст., у пациентов с поражением сердца – 136 [120; 175] мм рт. ст. и 79 [70; 105] мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). На следующем этапе оценивали значения кардиоспецифических маркеров повреждения и дисфункции миокарда в подгруппах больных НКИ с впервые

установленной по результатам комплексного обследования патологией сердца и без поражения сердца на фоне НКИ (рис. 6–8).

Анализ маркеров в остром периоде в общей группе больных НКИ и когортах с поражением и без поражения сердца продемонстрировал повышение маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ уже в начале заболевания. У 45% пациентов с исходно повышенным уровнем TrI более трех норм наблюдалось дальнейшее нарастание его уровня к 20–22-му дню болезни, что свидетельствовало о развитии острого миокардиального повреждения. У 23% пациентов с исходно повышенным уровнем TrI менее трех норм в динамике заболевания отмечалась его полная нормализация, что позволило говорить о транзитном повышении уровня маркеров миокардиального повреждения без формирования кардиальной патологии. Анализ динамики уровня NTproBNP при среднетяжелом течении НКИ выявил его достоверное увеличение в начальном периоде заболевания в три раза, в том числе в группе пациентов с ОМП – в четыре раза. В динамике средний уровень NTproBNP достоверно снижался как у лиц с впервые выявленной кардиальной патологией на фоне НКИ, так и у пациентов без поражения сердца. Значимых изменений уровня БСЖК как в остром периоде НКИ, так и в периоде выздоровления не выявлено. Следовательно, TrI и NTproBNP в первые две недели от момента госпитализации при НКИ могут выступать в качестве маркеров поражения сердца, что позволяет использовать их в диагностическом алгоритме прогнозирования поражения сердца при НКИ.

В ходе ЭхоКГ-исследования (рис. 9) выявлены достоверные различия в структуре ЭхоКГ-изменений у больных НКИ с поражением сердца, таких как размер корня аорты, диаметр и объем левого предсердия, конечный диастолический и конечный систолический размер, конечный систолический объем левого желудочка; а также площадь правого предсердия, что доказывает существенные нарушения работы правых и левых отделов сердца у пациентов с поражением сердца.

Была проведена оценка взаимосвязи факторов риска с поражением сердца у больных НКИ (табл. 5). Статистически значимая взаимосвязь в развитии поражения сердца прослеживалась с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ, избыточной массой тела (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) и СД.

Исследования уровней цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, МР-1b и ИФН-альфа в плазме были выполнены в общей сложности у 42 больных среднетяжелой формой COVID-19. Для оценки роли указанных провоспалительных цитокинов в патогенезе поражения сердца при COVID-19 была проанализирована динамика их уровней в группах пациентов с выявленной миокардиальной дисфункцией и миокардиальным повреждением ($n = 20$) и без повышения маркеров поражения сердца при госпитализации ($n = 22$) (рис. 10).

Согласно полученным результатам, больные COVID-19, у которых при госпитализации были выявлены повышенные маркеры миокардиального по-

вреждения и миокардиальной дисфункции, исходно имели достоверно более высокие уровни ИЛ-6 ($p < 0,05$), ИЛ-17 ($p < 0,05$) и МІР-1b ($p < 0,05$). Концентрация ИФН-альфа в данной когорте больных была, напротив, значительно ниже референсных значений, а также показателей группы пациентов без повышения маркеров поражения сердца при госпитализации. Анализ корреляции уровней маркеров поражения сердца, хемокинов и белков воспаления в начальном периоде COVID-19 у пациентов, не имевших ранее кардиальной патологии, выявил ряд особенностей. Так, сывороточный ИЛ-17 положительно коррелировал с уровнем NTproBNP ($r = 0,51, p < 0,01$) и TrfI ($r = 0,31, p < 0,01$) и обратно коррелировал с сывороточным уровнем ИЛ-6 ($r = -0,42, p = 0,02$), а также ИФН-альфа ($r = -0,72, p = 0,03$). Уровень МІР-1b положительно коррелировал с уровнем NTproBNP ($r = 0,61, p < 0,01$) и TrfI ($r = 0,46, p < 0,01$) и обратно коррелировал с уровнем ИФН-альфа ($r = -0,31, p = 0,04$), а также СРБ ($r = -0,31, p = 0,04$). Кроме того, установлены положительные корреляции между сывороточным ИФН-альфа и ИЛ-6 ($r = 0,13, p = 0,03$) и отрицательная – концентрацией TrfI ($r = -0,35, p = 0,02$) у больных COVID-19.

В позднем периоде COVID-19 повышение уровней маркеров миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции регистрировалось на фоне нарастания уровней ИЛ-6 и МІР-1b. Предиктором поражения сердца можно считать исходно низкий, без динамики к восстановлению, уровень ИФН-альфа. Для оценки частоты выявления антимииокардиальных антител у больных среднетяжелой формой НКІ было проведено обследование 30 пациентов, в том числе 17 с ОМП на фоне НКІ. В общей когорте больных COVID-19 доля пациентов с титром антимииокардиальных антител выше 1:10 составила 36,7% (табл. 6). Согласно представленным в таблице данным, антимииокардиальные антитела в остром периоде COVID-19 были выявлены у 47% больных с поражением сердца и у 31% больных без поражения сердца. При этом высокие ($> 1:40$) титры антимииокардиальных антител определялись достоверно чаще ($\chi^2 = 3,42, p = 0,023$) у пациентов с поражением сердца на фоне НКІ. Установлена достоверная прямая корреляционная связь выявления антимииокардиальных антител с повышением уровня СРБ ($r = 0,466, p = 0,015$), МІР-1b ($r = 0,41, p = 0,032$), а также ИЛ-17 ($r = 0,27, p = 0,015$). Таким образом, провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17 и МІР-1b, а также уровень антимииокардиальных антител при инфекции COVID-19 отражают динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда.

Выводы

1. В остром периоде среднетяжелой формы COVID-19 у 45% больных определяется повышение специфических маркеров миокардиального повреждения (тропонин I) и миокардиальной дисфункции (NTproBNP).
2. Установлено, что инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, в остром периоде сопровождается гиперпродукцией ИЛ-6, ИЛ-17 и МІР-1b на фоне у-

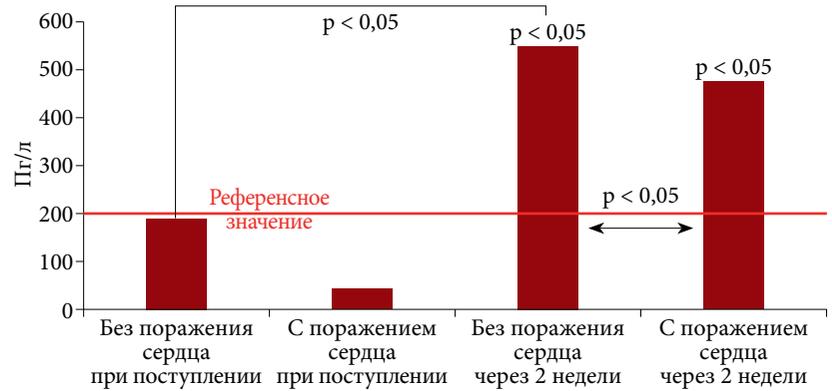


Рис. 7. Динамика уровня NTproBNP у больных НКІ с поражением и без поражения сердца

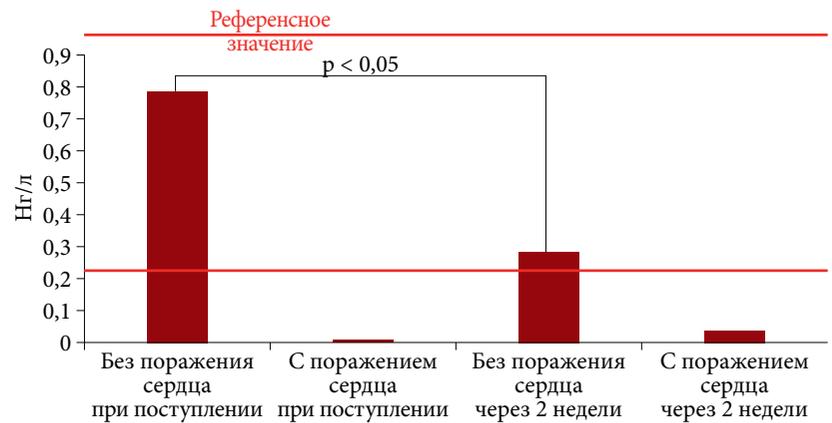


Рис. 8. Динамика уровня БСЖК у больных НКІ с поражением и без поражения сердца

■ Без поражения сердца ■ С поражением сердца ■ Референсные значения



Рис. 9. Изменения параметров ЭхоКГ у больных НКІ с поражением и без поражения сердца (ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗС – задняя стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка)



Таблица 5. Взаимосвязь факторов риска с развитием поражения сердца у пациентов с НКИ

Факторы риска	ОР (ДИ)	p
Немодифицируемые		
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	10,39 (5,39; 20,03)	< 0,05
Модифицируемые		
Индекс массы тела > 30 кг/м ²	2,63 (1,74; 3,97)	< 0,05
Курение	0,97 (0,84; 1,15)	> 0,05
Сахарный диабет	1,55 (1,1; 2,17)	< 0,05
Дислипотеинемия	0,9 (0,67; 1,16)	> 0,05

Таблица 6. Частота обнаружения антимиокардиальных антител у больных COVID-19, %

Уровень антител	Больные COVID-19 с ОМП (n = 17)		Больные COVID-19 без маркеров поражения сердца (n = 13)	
	госпитализация	через 2 недели	госпитализация	через 2 недели
< 1:10	53	41,2	69	61,5
1:10–1:40	17,6	29,4	15,5	15,5
1:40–1:80	23,5	17,6	15,5	23
> 1:80	5,9	11,8	0	0

нетения продукции ИФН-альфа, что приводит к развитию воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда. При этом нарастание уровней ИЛ-6 и МП-1b в периоде реконвалесценции НКИ ассоциировано с развитием отсроченного поражения миокарда, ишемии и сердечной недостаточности, что может выступать неспецифическим маркером ОМП. 3. В остром периоде COVID-19 у трети больных выявляются антимиокардиальные антитела, которые достоверно чаще (47 против 31%, $\chi^2 = 3,42$, $p = 0,023$) и в более высоких титрах (> 1:40) определяются у пациентов с ОМП. Установлено наличие прямой корреляционной связи уровня антимиокардиальных антител с повышением количества СРБ ($r = 0,466$, $p = 0,015$), МП-1b ($r = 0,41$, $p = 0,032$) и ИЛ-17 ($r = 0,27$, $p = 0,015$). Выявлено, что наиболее значимыми факторами риска развития повреждения миокарда при НКИ являются наличие отягощенного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ОР 10,39), повышенного индекса массы тела (ОР 2,63) и СД (ОР 1,55). 4. Новыми диагностически значимыми паттернами ОМП у пациентов со среднетяжелой формой НКИ при наличии вышеуказанных факторов риска могут выступать высокие значения уровней СРБ, МП-1b,

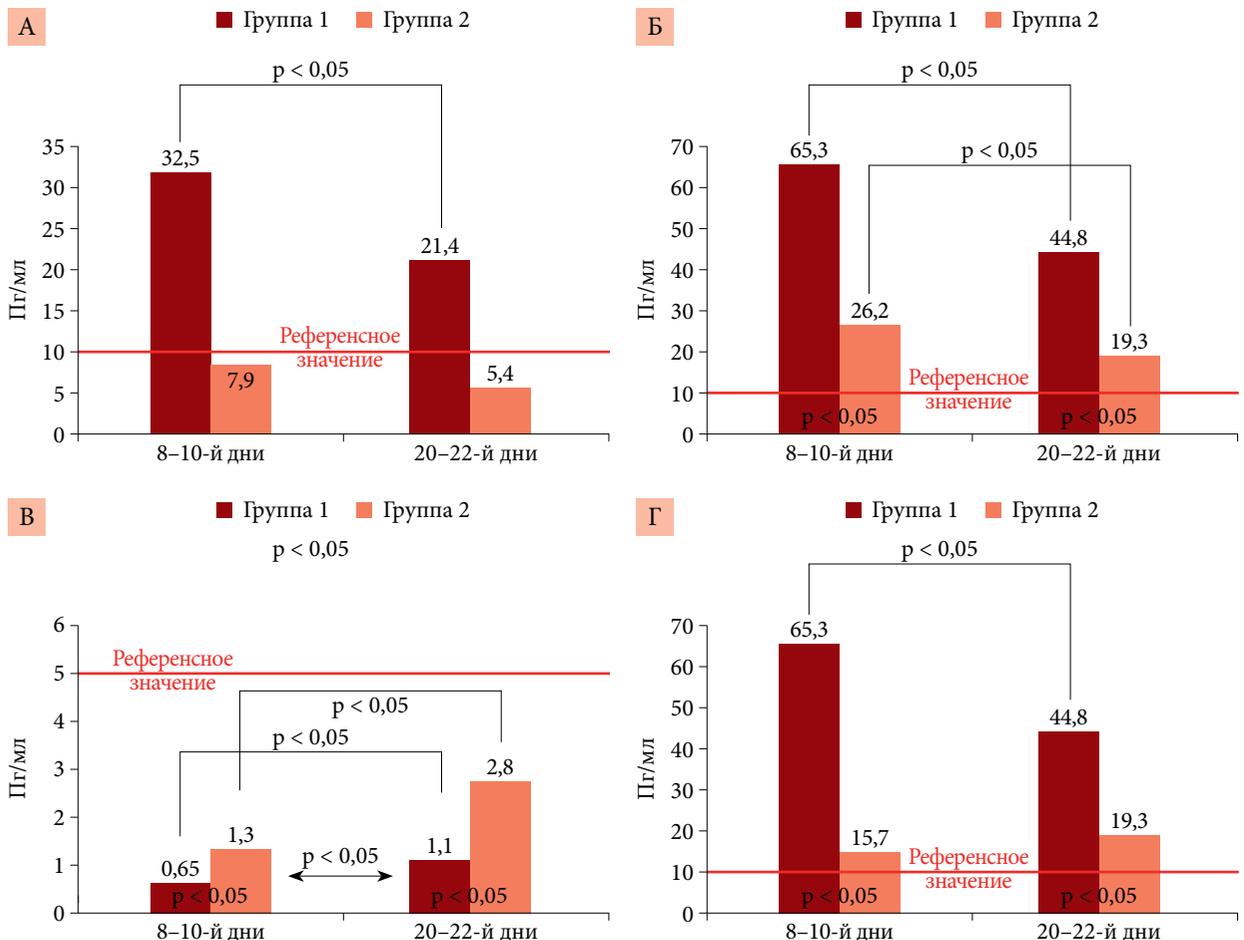


Рис. 10. Динамика уровня цитокинов ИЛ-6 (А), ИЛ-17 (Б), ИФН-альфа (В) и МП-1b (Г) у больных среднетяжелой формой COVID-19 с поражением (группа 1) и без поражения миокарда (группа 2)



ИЛ-17, антиммиокардиальных антител, при сохраняющемся дефиците без тенденции к восстановлению уровня ИФН-альфа.

Полученные результаты способствуют расширению диагностической значимости некоторых неспецифи-

ческих маркеров, исключая ложноположительные и ложноотрицательные результаты, помогают лучше понять и оценить динамику инфекционного процесса с целью коррекции проводимой этиопатогенетической терапии. ☺

Литература

1. Bonow R.O., Fonarow G.C., O'Gara P.T., Yancy C.W. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 751–753.
2. Chen L., Li X., Chen M., et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (6): 1097–1100.
3. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (5): 911–915.
4. Рубан А.П. Поражения сердца и сосудов у детей в эпоху COVID-19. *Рецепт.* 2022; 25 (2): 209–224.
5. Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19 (6): 2727.
6. Pranata R., Huang I., Lim M.A., et al. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29 (8): 104949.
7. Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis. *J. Community Health.* 2020; 45 (6): 1270–1282.
8. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19. *Circulation.* 2020; 142 (1): 68–78.
9. Hessami A., Shamshirian A., Heydari K., et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 46: 382–391.
10. Сукмарова З.Н., Саидова М.А., Овчинников Ю.В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при COVID-19: серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21 (2): 72–79.
11. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2021; 128 (8): 1214–1236.

Diagnostic Markers of Heart Damage in Patients with a Moderate Form of New Coronavirus Infection

A.V. Ageykin^{1,2}, D.V. Usenko¹, A.V. Gorelov¹, V.L. Melnikov², K.A. Zvonova²

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

² Penza State University

³ Medical Center 'Penza-Med'

Contact person: Aleksey V. Ageykin, AgeykinAV@yandex.ru

The results of numerous randomized clinical trials indicate the relationship of a new coronavirus infection (NCI) with the development of acute myocardial injury (AMI). Of great importance in the defeat of the heart belongs to the change in the cytokine and chemokine status, which determines the inflammatory potential. The aim of this work was a comprehensive assessment of clinical and laboratory indicators of the state of the heart in a new coronavirus infection and the determination of immunopathogenetic mechanisms of myocardial damage. 180 patients hospitalized with a diagnosis of «coronavirus infection COVID-19, virus identified (U07.1), moderate form» were examined. Risk factors, levels of cytokines and chemokines (IFN- α , IL-6, IL-17, MIP-1b), markers of cardiac damage/dysfunction (troponin I and FAFA, NTproBNP), and antimyocardial IgG antibodies were assessed. Statistical processing was carried out using the Microsoft Office package (Microsoft Excel), as well as the statistical package STATISTICA 9.0. The Shapiro-Wilk W test was used to check the normality of the distribution. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$, unreliable at $p \geq 0.05$. It has been established that in the acute period, 45% of patients have an increase in troponin I values. They also have significantly higher levels of IL-6, IL-17 and MIP-1b against the background of inhibition of IFN- α production. In the acute period, a third of patients have antimyocardial antibodies, which are detected significantly more often and in higher titers in patients with AMI. The presence of a direct correlation between the level of antimyocardial antibodies and an increase in the amount of CRP, MIP-1b and IL-17 was established. The most significant risk factors for the development of myocardial damage in NCI are the presence of a burdened history of cardiovascular diseases, an increased body mass index, and diabetes mellitus. Thus, high levels of CRP, MIP-1b IL-17, antimyocardial antibodies, with a continuing deficiency without a tendency to restore the level of IFN- α , in the presence of the above risk factors, are diagnostically significant markers of AMI in patients with moderate NCI.

Key words: new coronavirus infection, acute myocardial injury, cytokines, chemokines



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова

² Санкт-
Петербургский
государственный
электротехнический
университет «ЛЭТИ»
им. В.И. Ульянова
(Ленина)

Анализ фрагментации QRS-комплекса и феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов со структурными изменениями миокарда воспалительного генеза

М.С. Гордеева^{1, 2}, И.А. Сердюкова², А.С. Красичков, д.т.н., проф.²,
Е.В. Пармон, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Гордеева, mariagord@mail.ru

Для цитирования: Гордеева М.С., Сердюкова И.А., Красичков А.С., Пармон Е.В. Анализ фрагментации QRS-комплекса и феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов со структурными изменениями миокарда воспалительного генеза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (5): 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-5-14-22

Воспалительные изменения миокарда создают предпосылки для развития электрической нестабильности миокарда, что в свою очередь может отражаться на электрокардиограмме (ЭКГ). Перспективным представляется изучение относительно новых электрокардиографических признаков – фрагментации QRS синусовых (FQRS) и желудочковых эктопических комплексов (ФЖЭК), а также феномена ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ) для улучшения скринингового обследования пациентов с подозрением на миокардит.

Цель – изучить FQRS и ФРРЖ у пациентов с воспалительными изменениями миокарда.

Материал и методы. В исследование включено 46 пациентов (78,3% мужчин, 21,7% женщин) с подозрением на миокардит. Средний возраст участников исследования составил 47,5 [37; 56,5] года. У всех пациентов проанализированы данные анамнеза, результаты ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ).

Результаты. Пациенты были разделены на три группы. Первую составили 20 пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда, вторую – 20 пациентов с фиброзом миокарда без воспалительных изменений. В третью группу вошли шесть пациентов без структурных изменений миокарда.

FQRS в первой группе выявлена в 35% случаев, во второй – в 25%. В третьей группе FQRS не зарегистрирована. ФЖЭК зафиксирована у 55% пациентов первой группы, 30% – второй и 33,3% – третьей. ФРРЖ имел место у 30% пациентов первой группы, во второй не обнаружен. У 16,7% пациентов третьей группы ФЖЭК и ФРРЖ оказались информативными для выявления воспаления (чувствительность – 57,9 и 85%, специфичность – 69,2 и 53,8% соответственно). Для детекции фиброза наиболее информативной оказалась ФЖЭК (чувствительность – 80%, специфичность – 59,1%).

Выводы. FQRS, ФЖЭК и ФРРЖ являются значимыми ЭКГ-признаками для выявления как воспалительных изменений миокарда, так и фиброза постмиокардитического генеза. Использование таких ЭКГ-признаков в рутинной клинической практике может оказать влияние на дальнейшую тактику ведения пациентов с подозрением на наличие миокардита.

Ключевые слова: ЭКГ, фрагментация QRS, феномен ранней реполяризации желудочков, миокардит, фиброз



Введение

Воспалительные поражения миокарда (миокардиты) относятся к достаточно распространенным заболеваниям. Однако в силу большого разнообразия клинических форм и сложности диагностики точных данных об их распространенности в популяции нет. Предполагается, что частота встречаемости миокардитов составляет примерно 22 случая на 100 тыс. населения в год. В структуре всех неишемических заболеваний сердца на долю миокардитов приходится 20–30% [1].

Клиническая картина варьируется от острых форм с фульминантным течением и фатальным исходом до стертых и малосимптомных (или бессимптомных) форм. Тем не менее даже при бессимптомном течении в миокарде происходит ряд структурных изменений, которые спустя длительное время способны приводить к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности и возникновению нарушений ритма, в том числе жизнеугрожающих [2]. По мнению ряда экспертов, в настоящее время имеет место гиподиагностика миокардитов, что обусловлено и особенностями клинической картины, и отсутствием специфических признаков миокардита при выполнении рутинных методов обследования (лабораторные исследования, эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография (ЭКГ)) [3–5]. Золотым стандартом диагностики миокардитов является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) – инвазивный метод, сопряженный с рядом осложнений. В качестве золотого стандарта неинвазивной диагностики миокардитов можно рассматривать магнитно-резонансную томографию (МРТ). Однако в силу высокой стоимости и ограниченной доступности использовать МРТ в качестве скринингового обследования не представляется возможным [1].

Как известно, структурные изменения миокарда при миокардитах создают предпосылки для развития электрической нестабильности миокарда, что в свою очередь может отражаться на ЭКГ [6]. Поэтому изучение ЭКГ как скринингового метода диагностики воспалительных изменений миокарда обоснованно и актуально. Последние несколько лет при диагностике миокардитов изучают относительно новые ЭКГ-признаки, такие как фрагментация QRS (FQRS) и феномен ранней реполяризации желудочков (ФРПЖ).

FQRS хорошо изучена у пациентов с ишемической болезнью сердца и некоторыми неишемическими кардиомиопатиями. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь FQRS с фиброзными изменениями миокарда и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [7–14]. Доказана ее риск-стратификационная значимость в профилактике развития желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [15–19]. В ряде работ изучена и доказана информативность FQRS в диагностике острого миокардита [20–23].

Не вызывает сомнений и значение ФРПЖ как признака, ассоциированного с высоким риском воз-

никновения жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти в общей популяции и у пациентов с кардиомиопатиями [24–29]. Патогенетические основы возникновения ФРПЖ позволяют предположить, что и воспалительные изменения миокарда способны приводить к его возникновению. В исследованиях показано, что ФРПЖ может быть специфичным для острой фазы миокардита [25, 30, 31].

В целом изучение и FQRS, и ФРПЖ у пациентов с воспалительными изменениями миокарда имеет патофизиологическое обоснование и является актуальным в аспекте поиска новых подходов к скрининговому обследованию для выявления пациентов с предполагаемым миокардитом и постмиокардитическим кардиосклерозом, а также принятия решения о дальнейшей тактике их обследования (выполнение МРТ, ЭМБ).

Целями нашего исследования стали изучение FQRS и ФРПЖ у пациентов с воспалительными изменениями миокарда и определение их значения в диагностике подострого и хронического миокардита, а также постмиокардитического кардиосклероза.

Материал и методы

В исследование включено 46 пациентов (78,3% мужчин, 21,7% женщин) с подозрением на миокардит, проходивших обследование или лечение в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова, которым выполнялись МРТ и ЭМБ. Средний возраст участников исследования составил 47,5 [37; 56,5] года.

У всех пациентов проанализированы данные анамнеза, результаты ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца, ЭМБ, общеклинических обследований, холтеровского мониторинга ЭКГ.

Электрокардиографические параметры оценивались на основании анализа результатов записи одномоментной ЭКГ в 12 отведениях, а также результатов холтеровского мониторинга ЭКГ.

Зубец Q считался патологическим, если его глубина превышала 1/4 амплитуды зубца R, а ширина – 0,03 с. FQRS определялась как в узких комплексах QRS, так и в широких. Узкий комплекс QRS (< 100 мс) считается фрагментированным при наличии дополнительного зубца R или зазубрины зубца R (либо зубца S) в двух смежных отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения [8, 32].

FQRS в широком комплексе QRS (> 120 мс), в том числе ЖЭК, определялась как наличие свыше двух зубцов R (R') или двух зазубрин зубца R либо зубца S в двух и более смежных отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения, а именно: в отведениях передней стенки (V1–V5), отведениях боковой стенки (I, aVL и V6), отведениях нижней стенки ЛЖ (II, III и aVF) [32].

В работе использовались критерии ФРПЖ 2015 г. [28], согласно которым о ФРПЖ говорят при наличии зазубрины или волны в конце QRS-комплекса на нисходящем колене зубца R выше изолинии. Пик J дол-



жен быть больше или равен 0,1 mV в двух или более смежных отведениях, за исключением отведений V1–V3. В комплексах продолжительностью более 120 мс ФРРЖ не оценивается.

Результаты

Согласно результатам ЭМБ как метода, признанного золотым стандартом выявления структурных изменений миокарда при миокардитах, пациенты были разделены на три группы (табл. 1). В первую группу вошли 20 пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда (70% мужчин, 30% женщин). Средний возраст – 56 [48,5; 58,5] лет. У всех пациентов при анализе ЭМБ выявлено ≥ 7 CD3+ на 1 мм². Кроме того, у всех пациентов этой группы зарегистрированы фиброзные изменения миокарда по данным ЭМБ и/или МРТ. Вторую группу составили 20 пациентов с фиброзом миокарда без воспалительных изменений по данным ЭМБ или МРТ (65% мужчин, 55% женщин). Средний возраст – 37 [28,0; 49,5] лет.

У 5 (25%) пациентов данной группы зафиксированы признаки фиброза только по результатам МРТ. На основании данных ЭМБ признаки фиброза не выявлены. Чаще в обеих группах регистрировался мелкоочаговый фиброз (87,5 и 86,7% соответственно). В таблицах 2 и 3 представлена характеристика фиброза по данным ЭМБ и МРТ соответственно.

На МРТ изменения зафиксированы в интрамуральных и субэпикардальных участках миокарда. Субэндокардиальная задержка контрастного вещества, наиболее характерная для ишемических изменений, не выявлена. Чаще (35 и 50%) фиброзные изменения определялись в зоне межжелудочковой перегородки (МЖП) (в обеих группах). В первой группе практически с такой же частотой (30%) выявлены изменения в области передней стенки ЛЖ, реже – в области задней (20, 5 и 5% соответственно), нижней стенок и верхушки ЛЖ. Во второй группе наиболее часто (после МЖП) регистрировались изменения в области боковой стенки ЛЖ (25%).

Таблица 1. Разделение пациентов на группы в зависимости от наличия фиброза и/или воспаления миокарда по данным МРТ и ЭМБ

Метод диагностики	Признак	Группа 1 (n = 20), абс. (%)	Группа 2 (n = 20), абс. (%)	Группа 3 (n = 6), абс. (%)
ЭМБ	≥ 7 CD3+ на 1 мм ²	20 (100)	0 (0)	0 (0)
	Фиброз	16 (80)	15 (75)	0 (0)
МРТ	Отек/гиперемия (T1-ВИ, T2-ВИ)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
	Фиброз (LGE)	12 (60)	10 (50)	0 (0)

Примечание. T1-ВИ и T2-ВИ – T1- и T1-взвешенные изображения. LGE (late gadolinium enhancement) – позднее контрастное усиление.

Таблица 2. Характеристика и локализация фиброза миокарда у пациентов с подозрением на наличие миокардита по данным ЭМБ

Фиброз	Группа 1 (n = 16), абс. (%)*	Группа 2 (n = 15), абс. (%)*
Периваскулярный	2 (12,5)	1 (6,7)
Мелкоочаговый и мелкоочаговый перимускулярный	14 (87,5)	13 (86,7)
Фиброз-оплетка	1 (6,25)	1 (6,7)

* У ряда пациентов регистрировался как интрамуральный, так и субэпикардальный фиброз, у большинства пациентов имели место множественные очаги фиброза.

Таблица 3. Характеристика и локализация фиброза у пациентов с подозрением на наличие миокардита по данным МРТ

Группа	Характер фиброза		Локализация фиброза						
	интрамуральный, абс. (%)	субэпикардальный, абс. (%)	МЖП, абс. (%)	ПСЛЖ, абс. (%)	БСЛЖ, абс. (%)	ЗСЛЖ, абс. (%)	НСЛЖ, абс. (%)	ВЛЖ, абс. (%)	ПЖ, абс. (%)
1 (n = 12)	10 (83,3)	3 (25)	7 (58,3)	6 (50)	3 (25)	4 (33,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	3 (25)
2 (n = 10)	10 (100)	5 (50)	10 (100)	2 (20)	5 (50)	3 (16,7)	3 (16,7)	2 (20)	1 (10)

Примечание. МЖП – межжелудочковая перегородка. ПСЛЖ – передняя стенка левого желудочка. БСЛЖ – боковая стенка левого желудочка. ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка. НСЛЖ – нижняя стенка левого желудочка. ВЛЖ – верхушка левого желудочка. ПЖ – правый желудочек.

Группа 1 – пациенты с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда; группа 2 – пациенты только с фиброзными изменениями, без признаков воспаления.



В обеих группах фиброз миокарда имел неишемический генез, что установлено на основании анамнестических данных, результатов МРТ, ЭМБ, ЭхоКГ, в ряде случаев – стресс-ЭхоКГ и коронароангиографии.

В третью группу вошли шесть пациентов (66,7% мужчин, 33,3% женщин) без признаков фиброза или воспаления по данным ЭМБ и МРТ. Средний возраст – 45,5 [43; 58,5] года.

Пациенты первой и второй групп имели достоверные различия по количеству ЖЭК: у пациентов с признаками активного воспаления по данным ЭМБ или МРТ регистрировалось большее количество ЖЭК в час (85 против 6 соответственно ($p = 0,05$)). В остальном (в том числе по параметрам ЭхоКГ) эти группы были сопоставимы.

Наиболее часто (35%) FQRS была выявлена в группе пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда по данным МРТ и ЭМБ (рис. 1). Фрагментация ЖЭК (ФЖЭК) в данной группе также регистрировалась наиболее часто (55%). Встречаемость маркеров нарушения деполяризации в исследуемых группах представлена в табл. 4.

В исследуемых группах и FQRS, и ФЖЭК чаще (58,3 и 63,2% соответственно) регистрировались в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ. Электрокардиографические особенности фрагмента-

ции синусовых и желудочковых эктопических комплексов представлены в табл. 5.

Наиболее часто ФРРЖ регистрировался среди пациентов с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений миокарда (30%) независимо от пола и возраста. У пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом, без признаков воспаления данный маркер не зафиксирован (табл. 6).

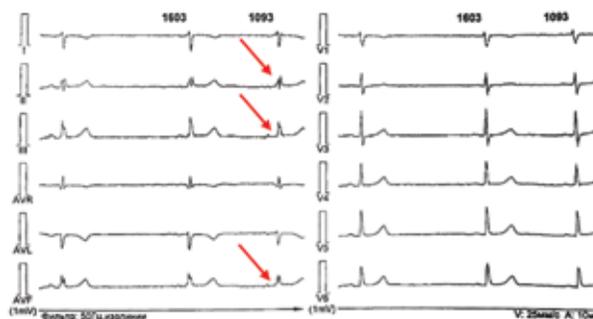


Рис. 1. Пример фрагментации QRS синусового комплекса в отведениях, соответствующих нижней стенке левого желудочка (стрелками указана FQRS в отведениях II, III, AVF у пациентки М. 34 лет с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений по данным ЭМБ)

Таблица 4. Встречаемость фрагментации синусовых и желудочковых эктопических комплексов

Группа пациентов	FQRS			ФЖЭК				
	Всего, абс. (%)	Отведения			Всего, абс. (%)	Отведения с ФЖЭК		
		ПСЛЖ, абс. (%)	БСЛЖ, абс. (%)	НСЛЖ, абс. (%)		ПСЛЖ, абс. (%)	БСЛЖ, абс. (%)	НСЛЖ, абс. (%)
Воспаление	7 (100)	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)	11 (100)	2 (18,2)	4 (36,4)	5 (45,4)
Фиброз	5 (100)	1 (20)	1 (20)	3 (60)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)
Без патологии	0	–	–	–	2	0	0	2 (100)

Примечание. ПСЛЖ – отведения, соответствующие передней стенке левого желудочка. БСЛЖ – отведения, соответствующие боковой стенке левого желудочка. НСЛЖ – отведения, соответствующие нижней стенке левого желудочка.

Таблица 5. Электрокардиографические особенности фрагментации синусовых и желудочковых эктопических комплексов у пациентов с подозрением на наличие миокардита

Группа пациентов	FQRS, абс. (%)	ФЖЭК, абс. (%)
С сочетанием воспалительных и фиброзных изменений	7 (35)	11 (55)
С фиброзными изменениями	5 (25)	6 (30)
Без структурных изменений миокарда	0 (0)	2 (33,3)

Таблица 6. Электрокардиографические особенности феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов с подозрением на наличие миокардита

Группа пациентов	ФРРЖ, абс. (%)	Вид ФРРЖ		Отведения с ФРРЖ		
		волна, абс. (%)	ззубрина, абс. (%)	ПСЛЖ, абс. (%)	БСЛЖ, абс. (%)	НСЛЖ, абс. (%)
В + Ф	6 (30)	2 (33,3)	4 (66,7)	1 (16,7)	0	5 (83,3)
Ф	0	–	–	–	–	–
Без структурных изменений	1 (16,7)	0	1 (100)	0	0	1 (100)

Примечание. В + Ф – пациенты с воспалительными и фиброзными изменениями миокарда. Ф – пациенты с фиброзными изменениями.



Рис. 2. Пример ФРРЖ (стрелками указана ФРРЖ в виде волны в отведениях I, II, aVL, V4-V6 у пациента О. 48 лет без структурных изменений миокарда по данным МРТ и ЭМБ)

Во всех группах ФРРЖ чаще отмечался в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ. ФРРЖ на 42,8% чаще регистрировался в виде зазубрины, чем в виде волны. Пример ФРРЖ у пациента без структурных изменений миокарда представлен на рис. 2.

Мы проанализировали информативность электрокардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации в выявлении фиброза и воспаления при сопоставлении с результатами МРТ и ЭМБ (рис. 3).

В выявлении воспаления при сопоставлении с результатами ЭМБ информативным ЭКГ-показателем, по данным анализа, стала ФЖЭК (чувствительность – 57,9%, специфичность – 69,2%, прогностическое положительного результата (ППР) – 57,9%, прогностическое отрицательного результата (ПОР) – 69,2%). FQRS характеризуется достаточно высокой

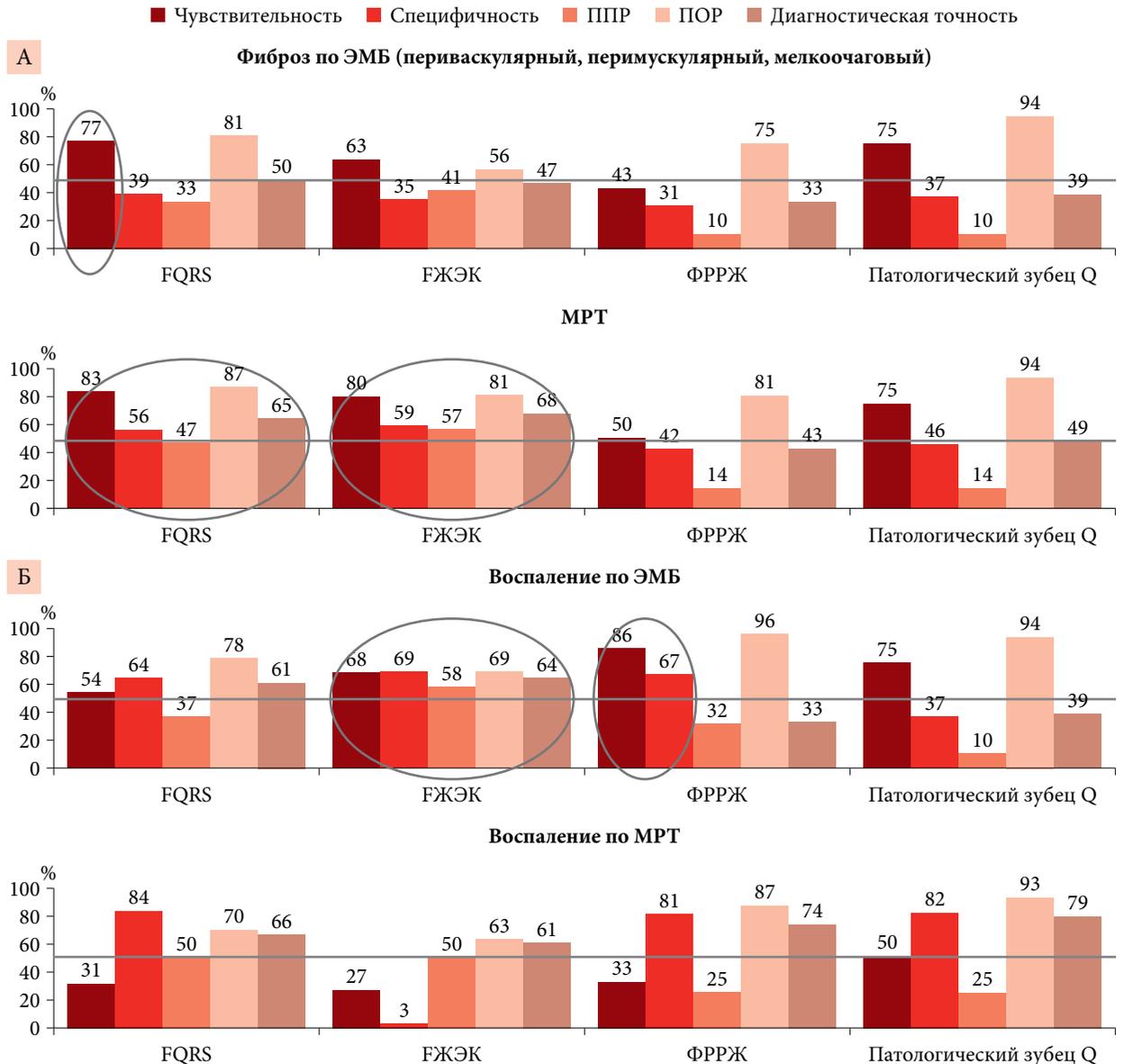


Рис. 3. Информативность исследуемых электрокардиографических признаков при сопоставлении с результатами ЭМБ и МРТ (А – признаки фиброза, Б – признаки воспаления)



специфичностью и чувствительностью (53,8 и 63,6% соответственно), но низкой ППР (36,8%). Сходными характеристиками обладает и ФРРЖ, но в отличие от FQRS этот показатель имеет более высокую чувствительность (85 против 53,8%). Высокой чувствительностью (100%), но также низкой ППР (18,2%) обладает патологический зубец Q.

При изучении ассоциации между воспалением по данным МРТ и ЭКГ-маркерами не выявлено однозначно информативного показателя. Обращает на себя внимание достаточно высокая специфичность FQRS и ФЖЭК, ФРРЖ, а также зубца Q (84,0, 82,6, 81,3 и 82,4% соответственно), однако у этих показателей низкая чувствительность (30,8, 26,7, 33,3 и 50,0% соответственно).

Для детекции фиброза в сравнении с ЭМБ FQRS обладает высокой чувствительностью (76,9%), но низкой специфичностью и ППР (39,4 и 33,3% соответственно). ФРРЖ представляется наименее информативным показателем из изучаемых. Патологический зубец Q, как и FQRS, достаточно высокочувствителен (75%), но его специфичность и ППР ниже, чем у FQRS (35,7 и 10,0% – для патологического зубца Q, 39,4 и 33,3% – для FQRS).

Для фиброза, по данным МРТ, информативными являются такие показатели, как ФЖЭК (чувствительность – 80,0%, специфичность – 59,1%, ППР – 57,1%, ПОР – 81,3%, каппа – 36,8%; $p = 0,04$). FQRS также обладает высокой чувствительностью, специфичностью, ПОР, диагностической точностью, но несколько меньшим ППР (чувствительность – 83,3%, специфичность – 56,0%, ППР – 47,6%, ПОР – 87,5%, каппа – 32,9%; $p = 0,04$).

По результатам построения многомерной модели методом принудительного включения были получены следующие потенциальные предикторы наличия воспаления (при сопоставлении с результатами ЭМБ): конечный диастолический размер и толщина МЖП по данным ЭхоКГ и феномен ранней реполяризации желудочков (рис. 4).

ФРРЖ вносит существенный вклад в прогнозирование наличия воспаления: площадь под кривой для переменной МЖП составила 0,327, для ФРРЖ – 0,639, конечного диастолического размера – 0,632. Специфичность построенной модели – 76,7%, R-квадрат Найджелкера – 0,457, качество построенной модели – среднее.

Обсуждение результатов

При неишемических кардиомиопатиях FQRS была изучена в небольшом количестве исследований. Показано, что FQRS ассоциируется с фиброзом и диссинхронией у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией, а также с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма [15, 21, 33]. FQRS изучена у пациентов с кардиомиопатией Чагаса и гранулематозным миокардитом при саркоидозе [34, 35]. В нескольких исследованиях доказана значимость FQRS для диагностики острого миокардита, однако при анализе литературы мы не обнаружили публикаций, в которых анализировалась бы взаимосвязь между изменениями миокарда при пограничном

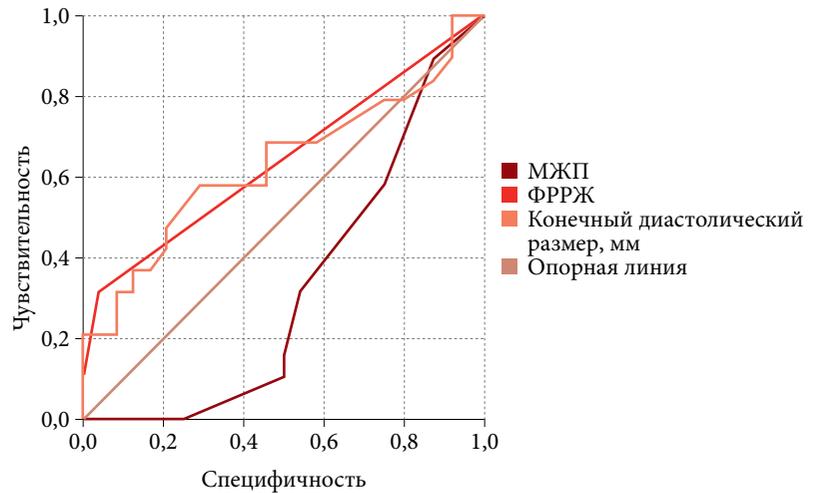


Рис. 4. ROC-кривые для прогностической модели воспалительных изменений миокарда

и хроническом миокардитах и FQRS. Тем не менее известно, что при миокардитах происходят повреждение клеток миокарда, активация гуморального и клеточного иммунитета, выброс медиаторов воспаления, высвобождение лизосомальных энзимов, молекул адгезии, простагландинов, кининов и других веществ, а также развитие апоптоза и синтеза коллагеновых волокон – фиброза миокарда [36]. Эти процессы создают условия для возникновения электрической нестабильности миокарда, проявление которой регистрируется на ЭКГ, в том числе в виде FQRS [37].

Мы проанализировали данный ЭКГ-признак в группе пациентов с хроническим и пограничным миокардитом, а также изучили его взаимосвязь с воспалением (при сопоставлении с результатами МРТ и ЭМБ). Наиболее часто FQRS (35%) выявлялась в группе пациентов с хроническим активным или пограничным миокардитом. Вероятно, это обусловлено наиболее выраженными структурными изменениями миокарда в данной группе (сочетанием фиброза и воспаления). Тот факт, что в группе пациентов только с постмиокардитическим фиброзом миокарда, без признаков воспаления FQRS встречалась реже (35 и 25% соответственно), позволяет предположить, что воспаление также вносит существенный вклад в генез фрагментации синусовых и желудочковых эктопических комплексов. В некоторых работах установлена взаимосвязь между FQRS и наличием системного воспаления, что еще раз подтверждает данное предположение [34, 38].

ФЖЭК в первой и второй группах встречалась более чем в полтора раза чаще, чем FQRS (55 и 35% соответственно), и так же, как FQRS, часто (55%) регистрировалась у пациентов с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений миокарда. Это также свидетельствует о роли воспаления в генезе данного ЭКГ-маркера.

ФРРЖ, равно как и FQRS, изучен в нескольких работах у пациентов с острым миокардитом. В нашей работе он зарегистрирован у 30% пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений



миокарда и не выявлен у пациентов только с фиброзными изменениями миокарда, но зарегистрирован у 1 (16,7%) пациента в группе без выявленных структурных изменений миокарда. Доказано, что ФППЖ может возникать вследствие нарушения тока калия в ионных каналах кардиомиоцитов [28], на которые в свою очередь воздействуют различные гуморальные и клеточные факторы, участвующие в воспалительном ответе при миокардитах [4, 36, 37]. Таким образом, не исключено, что появление ФППЖ обусловлено именно воспалительными изменениями. Вклад воспалительных изменений в появление ФППЖ изучен мало, но так же, как и в случае с FQRS, в ряде работ выявлена взаимосвязь между ФППЖ и системным воспалением. С. Stumpf и соавт. (2016) наблюдали корреляцию между ФППЖ и повышенным уровнем интерлейкина 6. М. Mastrolonardo и соавт. (2016) обнаружили, что у пациентов с псориазом ФППЖ встречается чаще, чем у пациентов контрольной группы [31, 39]. Нарушение проведения электрического импульса на фоне структурных, в том числе фиброзных, изменений миокарда – еще один механизм, сходный с FQRS, который может лежать в основе возникновения ФППЖ [24, 27, 28, 40, 41]. Однако факт отсутствия ФППЖ у пациентов с хроническим миокардитом без признаков воспаления позволяет предположить, что именно воспаление – наиболее значимый фактор в патогенезе ФППЖ в изучаемой когорте пациентов.

Мы оценили информативность исследуемых показателей, отражающих нарушения деполяризации в выявлении фиброза и воспаления, сопоставив их с результатами МРТ и ЭМБ.

Для выявления воспаления при сопоставлении с результатами ЭМБ информативным показателем оказалась ФЖЭК. Значимой чувствительностью и специфичностью для детекции воспаления обладают также ФППЖ и FQRS, но эти маркеры имеют низкую (менее 50%) прогностичность положительного результата, сохраняя диагностическую точность свыше 60%. Из исследуемых маркеров наименьшей прогностичностью положительного результата для выявления воспаления обладает патологический зубец Q. Однако у него высокие чувствительность, специфичность и диагностическая точность. При интерпретации данных статистических результатов мы учитывали, что на показатели прогностичности положительного и отрицательного результатов влияет распространенность (преваленс) данных ЭКГ-изменений в исследуемой группе и при их низкой распространенности данные характеристики не будут близки к 100%. При сопоставлении с результатами МРТ информативного ЭКГ-показателя для детекции воспаления выявлено не было, что, вероятно, обусловлено низкой точностью МРТ для диагностики хронического активного и пограничного миокардита. Но ЭМБ в данном случае можно считать эталонным методом [1, 4, 42]. Таким образом, показатель ФЖЭК следует учитывать в клинической практике для выявления воспалительных изменений миокарда. В нашем исследовании информативными ЭКГ-маркерами для выявления фиброза (при сопоставлении с резуль-

татами МРТ) оказались ФЖЭК и FQRS (но у FQRS меньше (47,6%) прогностичность положительного результата, что можно объяснить более низкой по сравнению с ФЖЭК распространенностью FQRS у обследованных пациентов). Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы: согласно результатам метаанализа, чувствительность и специфичность FQRS в выявлении рубцовых изменений миокарда составляют 68% (65–71) и 80% (79–81) соответственно [43]. Следует отметить, что большинство исследований, включенных в данный анализ, посвящены изучению FQRS у пациентов с ишемической болезнью сердца. Что касается ФЖЭК, информативность этого признака прицельно изучали только в одном упомянутом ранее исследовании у пациентов с ишемической болезнью сердца [32].

Мы не обнаружили информативных ЭКГ-маркеров для определения фиброза миокарда, принимая в качестве эталонного метода ЭМБ, что, вероятно, обусловлено особенностями и ограничениями данного метода, прежде всего сложностью выявления именно очаговых (рубцовых) изменений миокарда (не всегда можно взять материал для биопсии прицельно из участка фиброзной ткани). Можно также сделать вывод, что фрагментация как синусового, так и эктопического комплексов в первую очередь ассоциируется именно с очаговым, а не интерстициальным фиброзом миокарда.

Заключение

Такие электрокардиографические признаки, как FQRS синусовых и эктопических комплексов и ФППЖ, изучены в большом количестве исследований, доказаны их риск-стратификационная значимость и взаимосвязь со структурными изменениями миокарда. Вместе с тем в группе пациентов с миокардитами данные ЭКГ-признаки исследованы недостаточно.

В своей работе мы продемонстрировали значимость FQRS и ФППЖ для выявления как воспалительных изменений миокарда, так и фиброза постмиокардитического генеза, что крайне важно, учитывая отсутствие специфических ЭКГ-изменений, характерных для миокардитов. Мы доказали необходимость учитывать наличие фрагментации QRS синусовых и эктопических комплексов и ФППЖ в рутинной клинической практике при обследовании пациентов с подозрением на воспалительные заболевания миокарда. Выявление этих ЭКГ-признаков может повлиять на дальнейшую тактику ведения пациентов с подозрением на наличие миокардита и улучшить диагностику воспалительных заболеваний миокарда. Кроме того, представляется перспективным дальнейшее изучение именно этих ЭКГ-признаков в рамках риск-стратификации развития жизнеугрожающих нарушений ритма в этой когорте пациентов. ☺

Ограничения исследования.

В исследование не включались пациенты с острой фазой миокардита, то есть с воспалительными, но без фиброзных изменений миокарда.

Отношения и деятельность.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).



Литература

1. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (11): 4790.
2. Karki R., Janga C., Deshmukh A.J. Arrhythmias associated with inflammatory cardiomyopathies. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2020; 22 (12): 76.
3. Passarino G., Burlo P., Ciccone G., et al. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997; 121 (6): 619–622.
4. Fung G., Luo H., Qiu Y., et al. Myocarditis. *Circ. Res.* 2016; 118 (3): 496–514.
5. Cho Y.M., Asreb A., Mahmood R., et al. Eosinophilic myocarditis: an often-overlooked diagnosis in patients presenting with heart failure. *Case Rep. Cardiol.* 2022.
6. Peretto G., Sala S., Rizzo S., et al. Arrhythmias in myocarditis: State of the art. *Heart Rhythm.* 2019; 16 (5): 793–801.
7. Chatterjee S., Changawala N. Fragmented QRS complex: a novel marker of cardiovascular disease. *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (2): 68–71.
8. Das M.K., Khan B., Jacob S., et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006; 113 (21): 2495–2501.
9. Пармон Е.В., Гордеева М.С., Куриленко Т.А., Бернгардт Э.Р. Фрагментация QRS-комплекса – важный электрокардиографический маркер нарушения деполяризации. Российский кардиологический журнал. 2017; 8 (148): 90–95.
10. Peters S., Trümmel M., Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2008; 5 (10): 1417–1421.
11. Eyuboglu M. Fragmented QRS as a marker of myocardial fibrosis in hypertension: a systematic review. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019; 21 (10): 73.
12. Гордеева М.С., Пармон Е.В., Карлина В.А., Рыжкова Д.В. Фрагментация QRS-комплекса как маркер фиброза миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Наука и инновации в медицине. 2022; 7 (2): 95–102.
13. Gordeeva M., Serdiukova I., Krasichkov A., Parmon E. Electrocardiographic patterns of depolarization abnormalities help to identify reduced left ventricular ejection fraction. *Diagnostics.* 2022; 12 (8): 2020.
14. Гордеева М.С., Сердюкова И.А., Красичков А.С., Пармон Е.В. Электрокардиографические признаки нарушения процессов деполяризации (фрагментация QRS-комплекса, феномен ранней реполяризации желудочков и др.) как маркеры систолической дисфункции левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2022; 27 (7): 5113.
15. Brenyo A., Pietrasik G., Barsheshet A., et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012; 23 (12): 1343–1348.
16. Lu X., Wang W., Zhu L., et al. Prognostic significance of fragmented QRS in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2017; 138 (1): 26–33.
17. Ogura S., Nakamura K., Hiroshi M., et al. New appearance of fragmented QRS as a predictor of ventricular arrhythmic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. J.* 2020; 84 (3): 487–494.
18. Rattanawong P., Riangwiwat T., Prasitlunkum N., et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2018; 23 (2): e12507.
19. Bozbeyoğlu E., Yıldırım Türk Ö., Yazıcı S., et al. Fragmented QRS on admission electrocardiography predicts long-term mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2016; 21 (4): 352–357.
20. Ferrero P., Piazza I. QRS fragmentation in children with suspected myocarditis: a possible additional diagnostic sign. *Cardiol. Young.* 2020; 30 (7): 962–966.
21. Ferrero P., Piazza I., Grosu A., et al. QRS fragmentation as possible new marker of fibrosis in patients with myocarditis. Preliminary validation with cardiac magnetic resonance. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21 (9): 1160–1161.
22. Piazza I., Ferrero P., Marra A., Cosentini R. Early diagnosis of acute myocarditis in the ED: proposal of a new ECG-based protocol. *Diagnostics.* 2022; 12 (2): 481.
23. Buttà C., Zappia L., Lattera G., Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: a comprehensive review. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2020; 25 (3): e12726.
24. Antzelevitch C., Yan G., Ackerman M., et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm.* 2016; 13 (10): e295–e324.
25. Naruse Y., Tada H., Harimura Y., et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (3): 506–513.
26. Cheng Y., Zhao X.X., Pan S.P., et al. Association of early repolarization pattern with cardiovascular outcomes in middle-aged population: a cohort study. *Clin. Cardiol.* 2020; 43 (12): 1601–1608.
27. Cheng Y.-J., Li Z.Y., Yao F.J., et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases. *Heart Rhythm.* 2017; 14 (8): 1157–1164.
28. MacFarlane P.W., Antzelevitch C., Haissaguerre M., et al. The early repolarization pattern: a consensus paper. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (4): 470–477.
29. Ikeda-Yorifuji I., Tsujioka H., Sakata Y., Yamashita T. Prediction of sudden cardiac death in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction by ADMIRE-HF risk score and early repolarization pattern. *J. Nucl. Cardiol.* 2020; 27 (3): 992–1001.



30. Oka E., Iwasaki Y.K., Maru Y., et al. Prevalence and significance of an early repolarization electrocardiographic pattern and its mechanistic insight based on cardiac magnetic resonance imaging in patients with acute myocarditis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019; 12 (3): e006969.
31. Stumpf C., Simon M., Wilhelm M., et al. Left atrial remodeling, early repolarization pattern, and inflammatory cytokines in professional soccer players. *J. Cardiol.* 2016; 68 (1): 64–70.
32. Das M.K., Suradi H., Maskoun W., et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008; 1 (4): 258–268.
33. Bayramoğlu A., Taşolar H., Bektaş O., et al. Association between fragmented QRS complexes and left ventricular dysfunction in healthy smokers. *Echocardiography.* 2019; 36 (2): 292–296.
34. Sipilä K., Tuominen H., Haarala A., et al. Novel ECG parameters are strongly associated with inflammatory 18F-FDG PET findings in patients with suspected cardiac sarcoidosis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 15 (249): 454–460.
35. Baranchuk A. Fragmented QRS and Chagas' disease. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2014; 14 (6): 309–310.
36. Yajima T. Viral myocarditis: potential defense mechanisms within the cardiomyocyte against virus infection. *Future Microbiol.* 2011; 6 (5): 551–566.
37. Tse G., Yeo J.M., Chan Y.W., et al. What is the arrhythmic substrate in viral myocarditis? Insights from clinical and animal studies. *Front. Physiol.* 2016; 7: 308.
38. Çetin M., Kocaman S.A., Erdoğan T., et al. The independent relationship of systemic inflammation with fragmented QRS complexes in patients with acute coronary syndromes. *Korean Circ. J.* 2012; 42 (7): 449–457.
39. Mastroianni M., D'Arienzo G., Grimaldi M., et al. Increased prevalence of early repolarization in electrocardiograms of psoriatic patients. *Heart Vessels.* 2016; 31 (3): 408–415.
40. Gordeeva M.S., Zemskov I.A., Sokolova A.A., Parmon E.V. Early repolarization on ECG (early repolarization pattern and syndrome). *Translational Medicine.* 2018; 5 (4): 23–34.
41. Azevedo P.M.O., Guerreiro C., Ladeiras-Lopes R., et al. Early repolarization pattern and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2020; 145 (5): 303–308.
42. Cunningham K.S., Veinot J.P., Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59 (2): 121–129.
43. Sadeghi R., Dabbagh V.R., Tayyebi M., et al. Diagnostic value of fragmented QRS complex in myocardial scar detection: systematic review and meta-analysis of the literature. *Kardiol. Pol.* 2016; 74 (4): 331–337.

Analysis of Fragmentation QRS Complex and Early Repolarization Pattern in Patients with Myocardial Inflammatory Changes

M.S. Gordeeva^{1,2}, I.A. Serdiukova², A.S. Krasichkov, PhD, Prof.², E.V. Parmon, PhD¹

¹ V.A. Almazov National Medical Research Centre

² Saint Petersburg State Electrotechnical University LETI named after V.I. Ulyanov (Lenin)

Contact person: Maria S. Gordeeva, mariagord@mail.ru

Inflammatory changes in the myocardium create the prerequisites for the electrical instability of the myocardium, which can affect the ECG. It is promising to study relatively new electrocardiographic patterns: fragmentation of QRS (FQRS) and premature ventricular beats (FPVB) and early repolarization pattern (ERP) to improve the screening of patients with suspected myocarditis.

Aim. To study FQRS, FPVB and ERP in patients with inflammatory changes in the myocardium.

Material and methods. The study included 46 patients (78.3% male, 21.7% women) with suspected myocarditis. Age: median 47.5, quartile 37; 56.5. In all patients, the anamnesis, results of ECG, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy were analyzed.

Results. The patients were divided into three groups: the 1st – 20 patients with inflammatory and fibrotic changes in the myocardium, the 2nd – 20 patients with myocardial fibrosis without inflammatory, the 3rd – 6 patients without structural changes in the myocardium. FQRS in the 1st group was detected in 35% of the examined, in the 2nd – in 25%, in the 3rd – not registered.

FPVB in the 1st group was determined in 55% of the examined, in the 2nd – in 30%, in the 3rd – in 33.3%. ERP in the 1st group was registered in 30% of the examined, in the 2nd group it was not detected, in the 3rd group – in 16.7%. FPVB and ERP were informative for the detection of inflammation (sensitivity – 57.9 and 85% respectively, specificity – 69.2 and 53.8% respectively). For the detection of fibrosis, FPVB proved to be the most informative (sensitivity – 80.0%, specificity – 59.1%).

Conclusions. FQRS, FPVB, and ERP are significant ECG-markers for detecting both inflammatory changes in the myocardium and fibrosis. The use of these ECG-markers in routine clinical practice may have an impact on further management of patients with suspected myocarditis.

Key words: ECG, fragmented QRS, early repolarization pattern, myocarditis, fibrosis



Реклама

WWW.SCARDIO.RU

X МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

21–22 АПРЕЛЯ 2023 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

² Тольяттинский
государственный
университет

³ ООО «ПептидПРО»,
Москва

Ангиопротекторный и регенеративный потенциал полипептидного препарата Славинорм при эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическом поражении сосудов

Ю.А. Хоченкова¹, Д.А. Хоченков, к.б.н.^{1,2}, К.В. Коржова, к.б.н.³,
Е.Ю. Кажарская, к.м.н.³, Ю.С. Мачкова¹, Т.А. Сидорова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ксения Витальевна Коржова, k.korzhova@peptidpro.com

Для цитирования: Хоченкова Ю.А., Хоченков Д.А., Коржова К.В. и др. Ангиопротекторный и регенеративный потенциал полипептидного препарата Славинорм при эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическом поражении сосудов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (5): 24–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-5-24-31

Введение. В настоящее время отсутствие эффективных средств для фармакотерапии эндотелиальной дисфункции при атеросклеротическом поражении сосудов остается серьезной проблемой для клинициста. В связи с этим актуален поиск препаратов с ангиопротекторной и антиатеросклеротической активностью.

Цель – оценить ангиопротекторную активность препарата Славинорм на моделях *in vitro*, а также определить его потенциал в терапии атеросклероза.

Материал и методы. Исследование выполнено на клеточных линиях эндотелиоцитов человека и мыши. Оценивалась миграционная, пролиферативная активность клеток на фоне действия цитотоксических факторов и самого препарата, а также влияние Славинорма на клеточный цикл, апоптоз и процесс ангиогенеза.

Результаты. Славинорм стимулирует миграцию эндотелиоцитов, увеличивает активность клеток в формировании новых сосудистых структур, обладает выраженным антиапоптотическим и протективным эффектами. Кроме того, препарат характеризуется регенеративной активностью, позволяет нормализовать клеточный цикл и снижает долю клеток в фазе покоя на фоне действия цитотоксических факторов.

Ключевые слова: атеросклероз, регуляторные пептиды, эндотелиальная дисфункция, Славинорм

Введение

Атеросклероз представляет собой мультифокальное прогрессирующее заболевание артерий, характеризующееся нарушением обмена липидов, утолщением и потерей эластичности сосудистой стенки. Данная патология является основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний и одной из основных причин смертности и инвалидизации населения [1].

Главным пусковым механизмом развития атеросклероза считается развитие эндотелиальной дисфункции – системной патологии, связанной с нарушением структуры и секреторной функции эндотелия – монослойной внутренней выстилки кровеносных сосудов. Эндотелий секретирует химические факторы, влияющие на сосудистый тонус, проницаемость сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов, процессы воспаления, активации и утнетения роста сосудов: оксид азота, простаглицлины (простаглицлидин I2), эндотелиальный гиперполярирующий фактор, эндотелин I, ангиотензин II,

тромбоксан [2, 3]. Повреждение эндотелия приводит к дисбалансу между вазоконстрикцией и вазодилатацией, увеличению проницаемости эндотелия, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и высвобождению цитокинов, что влечет за собой развитие и прогрессирование сосудистой патологии.

Факторами риска развития эндотелиальной дисфункции служат не только биологический возраст человека и его наследственность, но и образ жизни: курение, психоэмоциональный стресс, малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание, нарушение режима сна и бодрствования и, как следствие, дислипидемия (гиперхолестеринемия), метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др. [4, 5]. Указанные факторы приводят к многочисленным биохимическим и метаболическим изменениям, способствующим повреждению эндотелия сосудов, снижению выживаемости клеток и замедлению регенеративных процессов.



Большие усилия исследователей направлены на поиск средств, влияющих непосредственно на состояние эндотелия [6]. В последнее время особый интерес вызывают препараты на основе регуляторных пептидов, оказывающие патогенетическое действие при эндотелиальной дисфункции. Пептиды образуются из белков во всех тканях и являются одной из самых эволюционно ранних систем регуляции гомеостаза.

Препарат Славинорм, в состав которого входят полипептиды сосудов крупного рогатого скота, запускает каскад метаболических реакций, приводящих к снижению перекисного окисления липидов и нормализации эндотелиальной функции, и потенциально препятствует развитию атеросклероза [7].

Клиническая эффективность препарата Славинорм подтверждена в клинических исследованиях с участием пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. На фоне терапии отмечалось значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы, максимально проходимого расстояния и лодыжечно-плечевого индекса [8].

В настоящем исследовании использовались различные методики оценки функциональности эндотелиальных клеток человека и мыши *in vitro* на фоне применения препарата Славинорм – способности к миграции и инвазии при формировании новых микрососудов, проактивного действия на эндотелиальные клетки при индукции апоптоза и гибели клеток, оценка влияния Славинорма на клеточный цикл. Для повышения значимости полученных результатов в экспериментах использовались различные культуры эндотелиальных клеток человека и мыши.

Материал и методы

Материал

Исследование было выполнено на клеточных линиях:

- эндотелиальные клетки мыши SVEC-4-10 (ATCC, США);
- эндотелиальные клетки человека HUVEC (Lonza, Швейцария), EA.hy926 (ATCC, США).

Для культивирования клеток использовали:

- среду культуральную DMEM (Gibco, США);
- среду культуральную для эндотелиальных клеток EGM-2 (Lonza, Швейцария) с добавлением L-глутамина (Capricorn Scientific, США);
- ЭТС (HyClone, США), PenStrep (Lonza, Швейцария);
- рекомбинантный фактор роста эндотелия сосудов человека – VEGF (Invitrogen, США);
- рекомбинантный фактор роста эндотелия сосудов мыши – VEGF (Invitrogen, США);
- рекомбинантный фактор роста фибробластов человека – FGF (Invitrogen, США).

Препарат Славинорм (ООО «Самсон-Мед», Россия) был предоставлен ООО «ПептидПро» (Москва, Россия). В работе также использовались МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2]-2,5-дифенилтетразол бромид (Sigma-Aldrich, США)), формалин (БиоВитрум, Россия), кристаллический фиолетовый краситель (Хеликон, Россия), аннексин V-FITC (Invitrogen, США), йодид пропидия (Invitrogen, США), антитела к активной каспазе-3 (Invitrogen, США).

Исследование влияния препарата Славинорм на миграционный потенциал эндотелиоцитов в камерах Бойдена

Данный метод применяли для оценки потенциала препарата в индуцировании миграции эндотелиальных клеток для формирования новых микрососудов взамен поврежденных.

Клетки высевали на поверхность полупроницаемой мембраны камеры Бойдена с порами размером 8 мкм, покрытую полимеризованным матриксом Матригель (1,0 мг/мл) для имитации условий естественного микроокружения, которые допускают миграцию клеток только к аттрактанту, размещенному в нижней камере.

Растворы исследуемого лекарственного средства вносили в камеры Бойдена к суспензии эндотелиальных клеток человека и мыши. В нижнюю камеру вносили 700 мкл среды DMEM с ЭТС 20%. В качестве положительного контроля использовали клетки в культуральной среде без добавления исследуемого лекарственного средства. По истечении 24 часов инкубации клетки фиксировали в формалине 4%, проводили пермеабиллизацию клеток 0,1% Tween 20 в PBS и окрашивали кристаллическим фиолетовым красителем. Результаты ингибирования инвазивного потенциала оценивали как отношение количества клеток в опытных группах к количеству клеток группы интактного контроля.

Исследование миграционной активности эндотелиальных клеток

Определение блокирования миграционной активности проводили на культурах эндотелиальных клеток человека и мыши в 24-луночных культуральных планшетах. С помощью наконечника удаляли монослой клеток прямоугольной формы в центре каждой лунки, чтобы обеспечить пространство для миграции клеток и повторного формирования монослоя. Исследуемое вещество разводили в полной среде (со стандартным содержанием сыворотки) до исследуемых концентраций и вносили в лунки планшета. В качестве положительного контроля использовали клетки в полной культуральной среде. По окончании инкубации планшеты промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) дважды и фиксировали формалином 4%. После фиксации клеток монослой дважды отмывали в PBS и окрашивали с помощью кристаллического фиолетового красителя. После окраски монослой клеток дважды отмывали в PBS и делали серию микрофотографий области «раны» на инвертированном микроскопе с фотокамерой. Результаты ингибирования миграционной активности оценивали как процент прироста мигрирующих клеток в опыте по отношению к проценту прироста клеток.

Определение уровня активной каспазы-3

методом проточной цитометрии

Гибель эндотелиоцитов на фоне нарушения транспорта кислорода преимущественно происходит по механизму апоптоза (реже – некроза) и приводит к дисфункции эндотелия [9]. Активация каспазы-3 является основным этапом и индикатором индукции клеточного апоптоза. Протеолитический фермент определяли окрашиванием эндотелиальных клеток человека и мыши флуоресцентным конъюгатом антител к активной каспазе-3. К клеточной суспензии однократно добавляли цисплатин (ин-



дуктор повреждения клеточной ДНК), H_2O_2 (индуктор клеточного окислительного повреждения) и препарат Славинорм, а также их комбинации. Клетки инкубировали при 37 °С в течение 24 часов.

Клетки переносили из культурального планшета в пробирку для проточной цитометрии, пермеабилizировали клетки с помощью 0,1% Tween 20 в PBS, отмывали и добавляли в каждую пробирку по 5 мкл флуоресцентного конъюгата антител к активной каспазе-3 с фикоэритрином или соответствующие изотипические антитела, инкубировали на льду в течение 30 минут. Клетки промывали буфером FACS (PBS, 0,2% BSA, 10 мМ азида натрия) и оценивали количество клеток с экспрессией активной каспазы-3.

Определение уровня апоптоза, гибели и влияния на клеточный цикл эндотелиальных клеток

Клеточные линии SVEC-4-10, HUVEC и EA.hy926 (эндотелиальные клетки мыши и человека) высаживали по 2×10^5 на шестилуночные планшеты в полной среде. Через 24 часа для оценки протективных свойств исследуемого препарата в культуру клеток добавляли 5 мкМ H_2O_2 либо 3 мкг/мл цисплатина (cis-Pt) или в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма и инкубировали в течение 24 часов.

Для оценки индукции клеток на ранний и поздний апоптоз использовали коммерческий набор Annexin-V FITC Apoptosis Kit. После инкубации клеток с препаратами их центрифугировали, осадок ресуспендировали в 100 мкл PBS, добавляли раствор, содержащий пропидия йодид и аннексин V. Клетки инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 15 минут, затем добавляли 350–400 мкл связывающего буфера для остановки реакции. Анализ данных (не менее 10 000 событий) проводили на проточном цитофлуориметре ACEA NovoCyte с использованием программного обеспечения NovoExpress. Для анализа клеточного цикла после инкубации с препаратами клетки промывали и снимали с планшетов раствором Версена. Осадок клеток ресуспендировали в 400 мкл буфера, содержащего 50 мкг/мл пропидия йодида, инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 15 минут. Флуоресценцию пропидия йодида измеряли на проточном цитометре ACEA NovoCyte, а распределение клеток по G0 (фаза покоя), G1 (фаза начального роста), S (фаза удвоения молекул ДНК), G2 (премитотическая фаза роста), M-фазам (непосредственно митоз) клеточного цикла анализировали путем определения относительного содержания ДНК.

Изучение влияния препарата на способность эндотелиальных клеток формировать сосудоподобные структуры в 3D-культуре. Анализ формирования сосудоподобных структур (СПС) является одним из наиболее широко используемых анализов *in vitro* для моделирования стадии реорганизации ангиогенеза и тестирования новых препаратов с потенциальной ангиогенной активностью.

Для проведения исследования 24-луночный культуральный планшет покрывали матриксом Матригель (8,7 мг/мл) и инкубировали в течение часа при комнатной температуре для его полимеризации. Эндотелиальные клетки (5×10^5 клеток/мл) человека и мыши инкубировали в культуральной среде с добавлением нецитотоксических концентраций испытуемых соединений или их комбинации в течение 30 минут при температуре 37 °С. Затем клетки наносили на лунки, покрытые матриксом Матригель, и инкубировали в CO_2 -инкубаторе в течение восьми часов. В качестве положительного контроля использовали клетки, инкубируемые в культуральной среде без добавления испытуемого объекта с VEGF/FGF. По окончании инкубации делали серию фотоснимков образовавшейся сети СПС цифровой фотокамерой и оценивали количество замкнутых сегментов СПС, длину СПС из эндотелиальных клеток в составе замкнутой сети с помощью программы ImageJ v.1.51.

Результаты

Исследование влияния препарата Славинорм на миграционный потенциал эндотелиоцитов в камерах Бойдена. Сокультивирование эндотелиальных клеток человека HUVEC с 5 мкг/мл цисплатина вызывало статистически значимое снижение количества клеток, прошедших через мембрану, – 26,9% от контрольной группы ($p < 0,01$) (рис. 1). Сокультивирование эндотелиальных клеток человека HUVEC с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило поддержать количество клеток на уровне 47,7% ($p < 0,01$) от уровня интактной группы. Аналогичные изменения происходили и при сокультивировании HUVEC с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – снижение количества клеток, прошедших через мембрану под действием 5 мкМ H_2O_2 (24,2% от контроля; $p < 0,01$), и восстановление количества эндотелиальных клеток при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (41,3% от контроля; $p < 0,01$). Сокультивирование эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926 с 5 мкг/мл цисплатина вызывало статистически значимое снижение количества клеток, прошед-

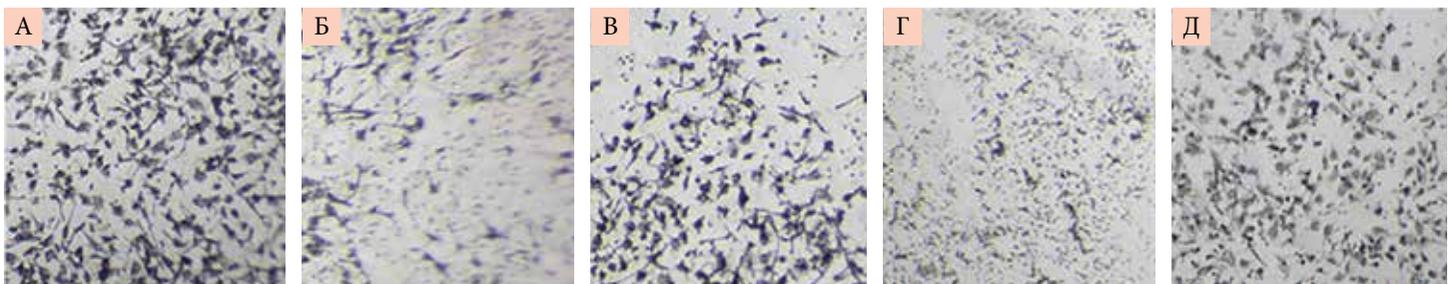


Рис. 1. Миграция эндотелиальных клеток человека (HUVEC) в камерах Бойдена (А – контрольная группа без индукторов клеточной гибели и SN (Славинорм); Б – 5 мкг/мл cis-Pt (цисплатин); В – 5 мкг/мл cis-Pt + 50 мкг/мл SN; Г – 5 мкМ H_2O_2 ; Д – 5 мкМ H_2O_2 + 50 мкг/мл SN)



ших через мембрану, в поле зрения по сравнению с количеством клеток в контрольной группе – 24,1% ($p < 0,01$). Сокультивирование эндотелиальных клеток человека EA.hy926 с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило частично восстановить количество клеток, прошедших через мембрану (41,1% от контроля; $p < 0,01$). Аналогичные изменения наблюдались и при сокультивировании EA.hy926 с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – снижение количества эндотелиальных клеток, прошедших через мембрану под действием 5 мкМ H_2O_2 (23,8% от контроля; $p < 0,01$), и восстановление их количества при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (38,6% от контроля; $p < 0,01$). Культивирование эндотелиальных клеток мыши SVEC-4-10 в присутствии 5 мкг/мл цисплатина вызывало статистически значимое снижение количества клеток, прошедших через мембрану, в поле зрения по сравнению с количеством клеток в контрольной группе – 21,9% ($p < 0,01$). Сокультивирование эндотелиальных клеток мыши SVEC-4-10 с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило поддержать количество клеток, прошедших через мембрану, на уровне 53,7% ($p < 0,01$) от интактной группы. Аналогичные изменения отмечались и при сокультивировании SVEC-4-10 с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – снижение количества клеток, прошедших через мембрану, под действием 5 мкМ H_2O_2 (20,3% от контроля; $p < 0,01$) и восстановление их количества при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (45,0% от контроля; $p < 0,01$). Таким образом, Славинорм увеличивает активность эндотелиоцитов в формировании новых сосудистых структур, о чем свидетельствует увеличение количества клеток, мигрирующих через мембрану в камере Бойдена даже в присутствии цитотоксических факторов.

Исследование миграционной активности эндотелиальных клеток
Анализ методом «заживления раны» позволяет измерить миграцию эндотелиоцитов при удалении монослоя клеток. Созданная область «раны» стимулирует различные клеточные реакции, в основном коллективную миграцию клеток. Данный метод имитирует процесс повреждения и регенерации эндотелия, позволяя оценить выраженность миграции эндотелиальных клеток в зону повреждения. Сокультивирование эндотелиальных клеток человека HUVEC с 5 мкг/мл цисплатина вызывало статистически значимое снижение миграционной активности клеток по сравнению с контрольной группой – 48,9% ($p < 0,01$) (таблица). Сокультивирование эндотелиальных клеток человека HUVEC с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило увеличить миграционную активность клеток (74,8% от контроля; $p < 0,01$). Аналогичные изменения отмечались и при сокультивировании HUVEC с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – снижение миграционной активности клеток под действием 5 мкМ H_2O_2 (25,4% от контроля; $p < 0,01$) и восстановление количества эндотелиальных клеток при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (70,4% от контроля; $p < 0,01$). Сокультивирование эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926 с 5 мкг/мл цисплатина вызывало статисти-

Определение миграционной активности эндотелиальных клеток

Линия клеток	cis-Pt 5 мкг/мл	H_2O_2 5 мкМ	SN 50 мкг/мл	Прирост монослоя клеток, % контроля
HUVEC	-	-	-	100
	+	-	-	48,9 ± 3,6*, #
	+	-	+	74,8 ± 2,4*, #
	-	+	-	25,4 ± 3,9*, **
	-	+	+	70,4 ± 9,2*, **
EA.hy926	-	-	-	100
	+	-	-	61,1 ± 7,4*, ##
	+	-	+	82,3 ± 2,8*, ##
	-	+	-	28,7 ± 4,9*, ***
	-	+	+	83,4 ± 9,3*, ***
SVEC-4-10	-	-	-	100
	+	-	-	21,8 ± 8,1*, ###
	+	-	+	47,9 ± 8,0*, ###
	-	+	-	26,7 ± 7,9*, ****
	-	+	+	49,9 ± 3,9*, ****

* $p < 0,01$ по критерию Манна – Уитни по сравнению с группой контроля каждой клеточной линии.

, *, ****, #, ##, ### $p < 0,01$ по критерию Манна – Уитни с соответствующей группой с добавлением 50 мкг/мл SN.

чески значимое снижение миграционной активности клеток по сравнению с контрольной группой – 61,1% ($p < 0,01$). Сокультивирование эндотелиальных клеток человека EA.hy926 с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило увеличить миграционную активность клеток (82,3%; $p < 0,01$). Аналогичные изменения наблюдались и при сокультивировании EA.hy926 с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – снижение миграционной активности клеток под действием 5 мкМ H_2O_2 (28,7%; $p < 0,01$) и восстановление при их сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (83,4%; $p < 0,01$). Культивирование эндотелиальных клеток мыши SVEC-4-10 в присутствии 5 мкг/мл цисплатина вызывало статистически значимое снижение миграционной активности клеток по сравнению с контрольной группой – 21,8% ($p < 0,01$). Сокультивирование эндотелиальных клеток мыши SVEC-4-10 с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма восстанавливает миграционную активность клеток (47,9%; $p < 0,01$). При сокультивировании SVEC-4-10 с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма имело место снижение миграционной активности клеток под действием 5 мкМ H_2O_2 (26,7%; $p < 0,01$), при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – увеличение (49,9%; $p < 0,01$).

Определение уровня активной каспазы-3 методом проточной цитометрии

Препарат Славинорм уменьшал количество проапоптотической активной каспазы-3 эндотелиальных клеток человека (HUVEC, EA.hy926) и мыши (SVEC-4-10) в присутствии индукторов повреждения 5 мкг/мл цисплатина и 5 мкМ H_2O_2 . Для клеточной линии HUVEC Славинорм снизил количество клеток сCasp3+ с 4,41 до



1,27% при использовании цисплатина и с 3,80 до 1,05% на фоне применения H_2O_2 (рис. 2). Сходные изменения были установлены для клеточной линии EA.hy926: количество клеток cCasp3+ снизилось с 7,90 до 1,85% на фоне применения цисплатина и с 8,31 до 1,88% при использовании H_2O_2 . Для клеточной линии SVEC-4-10 Славинорм снизил количество клеток cCasp3+ с 15,17 до 6,26% при применении цисплатина и с 32,93 до 15,07% при использовании H_2O_2 . Таким образом, Славинорм показал антиапоптотический эффект, что свидетельствует о протективном действии препарата на клетки эндотелия в условиях патологии.

Определение уровня апоптоза, гибели и клеточного цикла эндотелиальных клеток

Для клеточной линии HUVEC количество живых клеток уменьшилось с 98,23 до 44,70% при применении цисплатина и до 57,83% при использовании H_2O_2 . Введение Славинорма в среду культивирования позволило восстановить содержание живых клеток до 74,64 и 90,58% соответственно (рис. 3). Сходные изменения наблюдались и в клеточной линии EA.hy926: количество живых клеток снизилось с 97,27 до 42,94% при использовании цисплатина и до 49,82% на фоне применения H_2O_2 . Введение Славинорма в среду культивирования позволило вос-

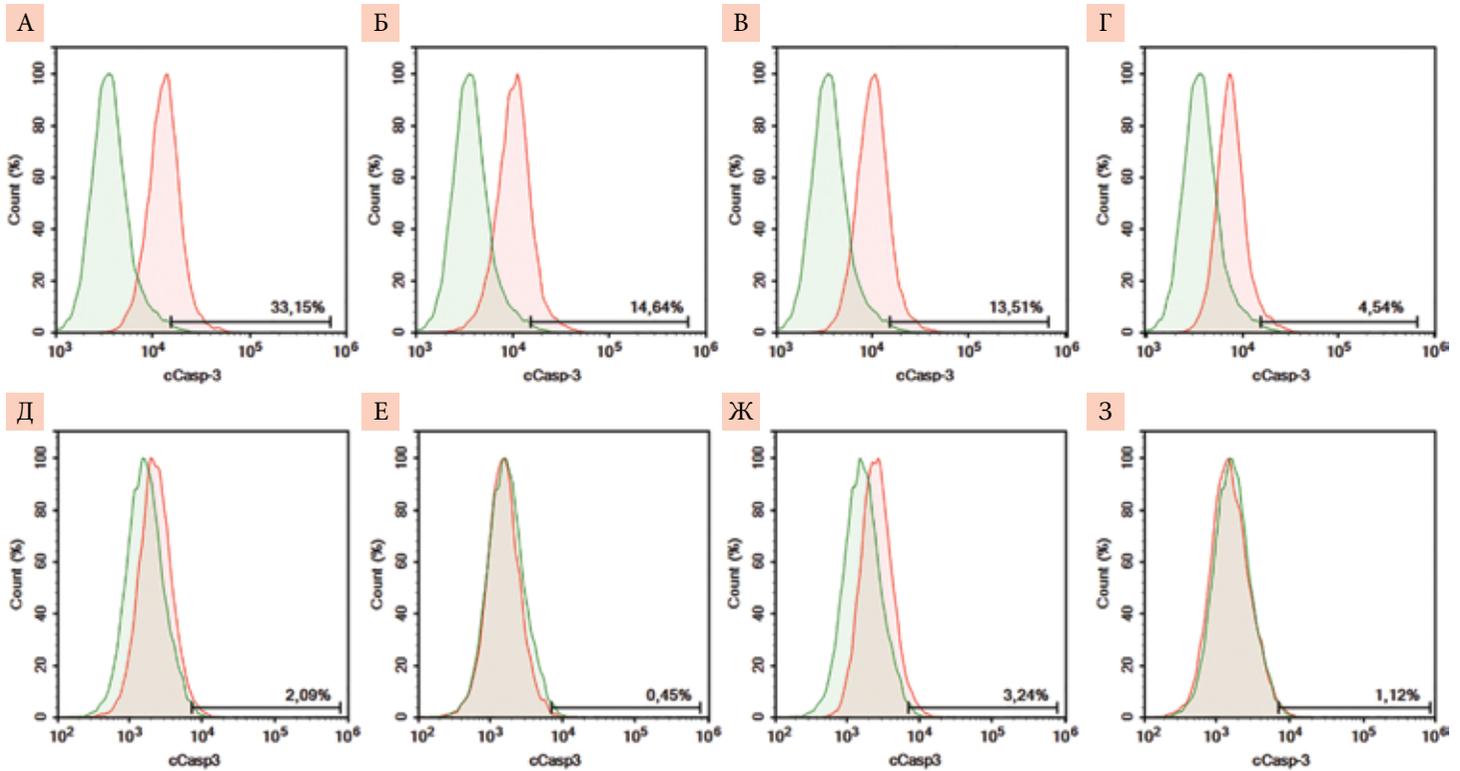


Рис. 2. Количество клеток с активной каспазой-3 под действием 5 мкг/мл cis-Pt и 5 мкМ H_2O_2 в комбинации с 50 мкг/мл SN (А – SVEC-4-10, 5 мкМ H_2O_2 ; Б – SVEC-4-10, 5 мкМ H_2O_2 + 50 мкг/мл SN; В – SVEC-4-10, 5 мкг/мл cis-Pt; Г – SVEC-4-10, 5 мкг/мл cis-Pt + 50 мкг/мл SN; Д – HUVEC, 5 мкМ H_2O_2 ; Е – HUVEC, 5 мкМ H_2O_2 + 50 мкг/мл SN; Ж – HUVEC, 5 мкг/мл cis-Pt; З – HUVEC, 5 мкг/мл cis-Pt + 50 мкг/мл SN. Зеленая гистограмма – окраска антителами к активной каспазе-3 клеток контрольной группы. Красная гистограмма – опытные группы)

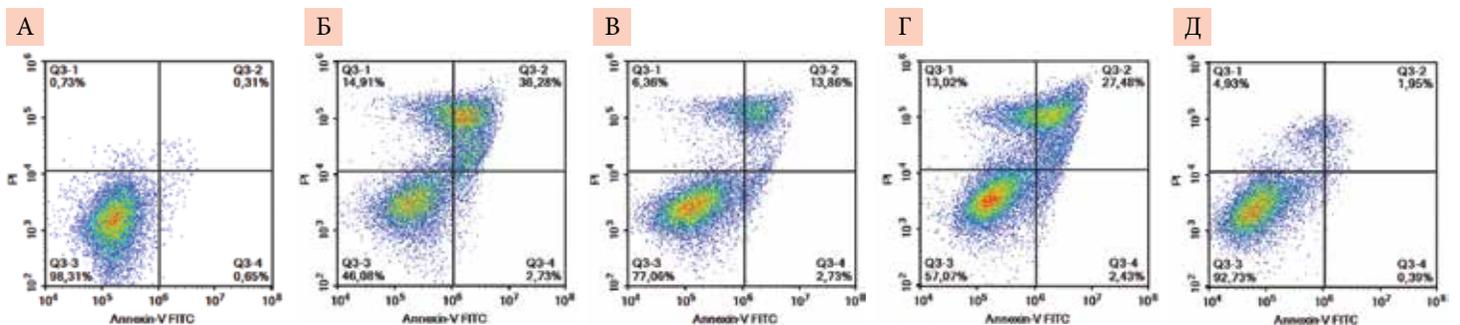


Рис. 3. Оценка апоптоза и гибели клеток линии HUVEC под действием 5 мкг/мл cis-Pt и 5 мкМ H_2O_2 в комбинации с 50 мкг/мл SN при помощи Annexin V/PI после 48 часов инкубации (А – контрольная группа без индукторов клеточной гибели и PP-V-002 (SN); Б – 5 мкг/мл cis-Pt; В – 5 мкг/мл cis-Pt + 50 мкг/мл SN; Г – 5 мкМ H_2O_2 ; Д – 5 мкМ H_2O_2 + 50 мкг/мл SN. По оси абсцисс – количество апоптотических клеток, окрашенных Annexin V-FITC, по оси ординат – количество мертвых клеток, окрашенных пропидия йодидом)

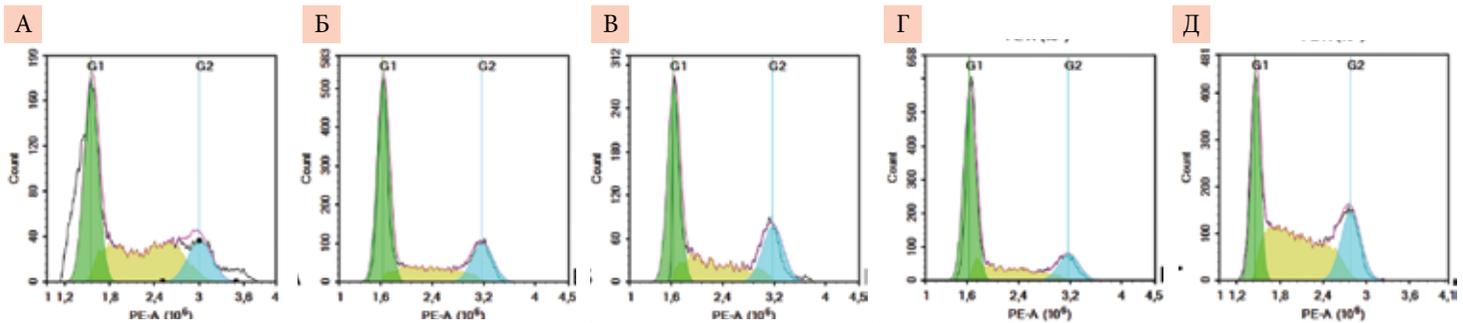


Рис. 4. Оценка распределения клеток линии HUVEC по фазам клеточного цикла под действием 5 мкг/мл *cis*-Pt и 5 мкМ H_2O_2 в комбинации с 50 мкг/мл SN при помощи Annexin V/PI после 48 часов инкубации (А – контрольная группа без индукторов клеточной гибели и PP-V-002 (SN); Б – 5 мкг/мл *cis*-Pt; В – 5 мкг/мл *cis*-Pt + 50 мкг/мл SN; Г – 5 мкМ H_2O_2 ; Д – 5 мкМ H_2O_2 + 50 мкг/мл SN)

становить содержание живых клеток до 63,22 и 75,79% соответственно.

Для клеточной линии SVEC-4-10 количество живых клеток снижалось с 97,13 до 6,17% при применении цисплатина и до 62,92% при применении H_2O_2 . Введение Славинорма в среду культивирования позволило восстановить содержание живых клеток до 41,04 и 87,47% соответственно.

Во время фазы G0 клетка находится в состоянии покоя, а в фазе G1 клетка начинает увеличиваться в размерах, синтезировать мРНК и белки и готовиться к митозу. Для клеточной линии SVEC-4-10 доля клеток в состоянии покоя увеличивалась с 25,29 до 49,10% при использовании цисплатина и до 36,72% на фоне применения H_2O_2 . Введение Славинорма в среду культивирования позволило увеличить количество клеток, переходящих в фазу подготовки к митозу, что выразилось в снижении доли клеток в фазе покоя при сокультивировании с комбинацией Славинорма и цисплатина до 27,73 и до 30,20% – при сокультивировании с комбинацией Славинорма и H_2O_2 (рис. 4). Полученный результат свидетельствует о том, что меньшее количество клеток остается в фазе покоя и соответственно больший процент эндотелиоцитов активируется для участия в процессах регенерации. Для клеточной линии HUVEC количество клеток в фазе покоя увеличивалось с 41,06 до 58,72% при использовании цисплатина и до 62,90% на фоне применения H_2O_2 . Введение Славинорма в среду культивирования позволило нормализовать распределение клеток по фазам клеточного цикла, что выразилось в снижении доли клеток в фазе покоя до 48,79% при сокультивировании с цисплатином и до 52,57% при сокультивировании с H_2O_2 соответственно.

Изучение влияния препарата на способность эндотелиальных клеток формировать СПС в 3D-культуре

При культивировании на матриксе Матригель эндотелиальные клетки человека и мыши претерпевают дифференцировку и изменение морфологии, формируя сеть из СПС. Контрольная сеть из СПС, сформированная в присутствии VEGF и FGF, отличается большим количеством структурных элементов небольшого размера, имеющих стенки из нескольких слоев эндотелиальных клеток, а также большим количеством узлов ветвления. Сокультивирование эндотелиальных клеток с индукторами повреждения 5 мкг/мл цисплатина или 5 мкМ H_2O_2

вызывает нарушения формирования сети из СПС, заключающиеся в упрощении ее структуры, увеличении количества СПС вне сети, снижении количества структурных элементов сети – «замкнутых» ячеек из СПС, увеличении размеров ячеек, уменьшении количества узлов ветвления. Сокультивирование эндотелиальных клеток человека HUVEC с 5 мкг/мл цисплатина вызывало статистически значимое снижение количества структурных элементов сети в поле зрения по сравнению с контрольной группой – 36,4% (рис. 5). Сокультивирование эндотелиальных клеток человека HUVEC с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило частично восстановить структуру сети из СПС (60,5% от контроля). Аналогичные изменения отмечались и при сокультивировании HUVEC с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – снижение количества структурных элементов сети под действием 5 мкМ H_2O_2 (39,6%) и восстановление этой структуры при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (54,1%).

Сокультивирование эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926 с 5 мкг/мл цисплатина приводило к статистически значимому снижению количества струк-

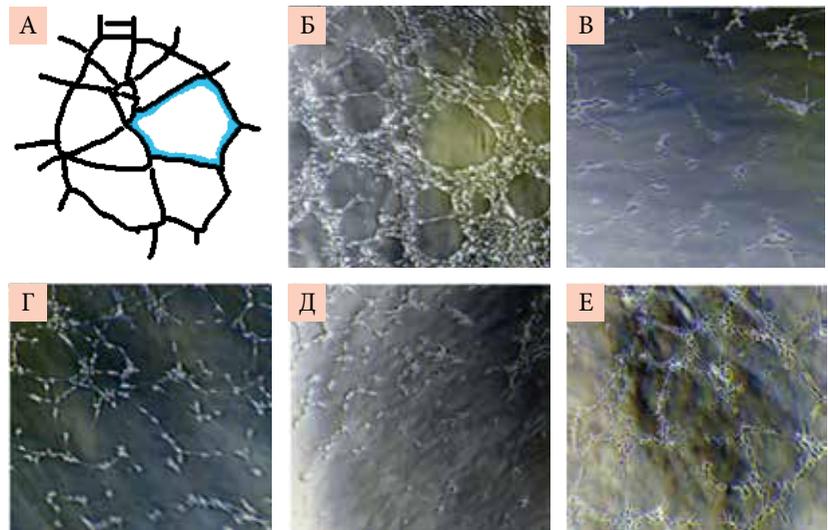


Рис. 5. Дифференцировка эндотелиальных клеток человека (HUVEC) in vitro (А – основная единица формирования сети – ячейка из СПС (синий контур); Б – контрольная группа без индукторов клеточной гибели и SN; В – 5 мкг/мл *cis*-Pt; Г – 5 мкг/мл *cis*-Pt + 50 мкг/мл SN; Д – 5 мкМ H_2O_2 ; Е – 5 мкМ H_2O_2 + 50 мкг/мл SN)



турных элементов сети в поле зрения по сравнению с контрольной группой – 33,2%. Сокультивирование эндотелиальных клеток человека EA.hy926 с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило частично восстановить структуру сети из СПС (51,6% от контроля). Аналогичные изменения наблюдались при сокультивировании EA.hy926 с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – нарушение структуры сети под действием 5 мкМ H_2O_2 (36,1%) и восстановление при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (47,3%). Культивирование эндотелиальных клеток мыши SVEC-4-10 в присутствии 5 мкг/мл цисплатина вызвало статистически значимое снижение количества структурных элементов сети в поле зрения по сравнению с контрольной группой – 28,2%. Сокультивирование эндотелиальных клеток мыши SVEC-4-10 с 5 мкг/мл цисплатина и 50 мкг/мл Славинорма позволило восстановить структуру сети из СПС (45,6% от контроля). Аналогичные изменения имели место при сокультивировании SVEC-4-10 с 5 мкМ H_2O_2 и в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма – нарушение структуры сети под действием 5 мкМ H_2O_2 (34,1%) и восстановление при сокультивировании в комбинации с 50 мкг/мл Славинорма (48,8%). Таким образом, препарат Славинорм оказывает протективное действие на процесс формирования сети СПС из эндотелиальных клеток человека и мыши в присутствии индукторов повреждения.

Обсуждение

Атеросклероз как системное сосудистое поражение начинается с повреждения клеток внутренней выстилки сосуда и формирования эндотелиальной дисфункции. В области повреждения запускается процесс клеточной адгезии. Одновременно частицы липопротеинов проникают в субэндотелиальное пространство, окисляются и становятся цитотоксическими, провоспалительными и проатерогенными. Простой адгезии к эндотелию недостаточно, чтобы переносимые кровью моноциты попали в очаг поражения. Необходимо воздействие хемоаттрактантов, таких как окисленные липопротеины низкой плотности и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический фактор-1), рецепторы к которому присутствуют у моноцитов и макрофагов. Внутри интимы созревшие макрофаги поглощают атерогенные липопротеины рецептор-зависимым путем, трансформируясь в пенные клетки. Переполненные атерогенными липопротеинами макрофаги погибают и способствуют формированию некротического, богатого липидами ядра бляшки. Данный патологический механизм приводит к сужению просвета сосуда, нарушая нормальный кровоток [10]. Таким образом, атерогенез запускается в момент повреждения и последующей гибели эндотелиальной клетки. Согласно результатам проведенных исследований, препарат Славинорм на основе регуляторных пептидов восстанавливает регенеративную способность эндотелиоцитов в условиях окислительного стресса и воздействия цитотоксических факторов, нормализуя миграцию клеток, подавляя процесс апоптоза и увеличивая количество живых эндотелиоцитов. Кроме того, добавление препарата Славинорм в среду культивирования позволяет нормализо-

вать распределение эндотелиальных клеток по стадиям клеточного цикла: снижается доля клеток в G0/G1-точке – фазе покоя, что свидетельствует о стимуляции к митотическому делению большего количества клеток.

Атеросклероз характеризуется прогрессирующим течением. Как правило, к моменту проявления клинических симптомов патология уже имеет системный характер. Как показали результаты данного исследования, Славинорм поддерживает процесс инвазии эндотелиальных клеток через полупроницаемую мембрану в присутствии индукторов повреждения, а также стимулирует миграцию эндотелиальных клеток для формирования сети из СПС. Исходя из этих данных, можно предположить, что на фоне окислительного стресса и глубокого повреждения эндотелиальной ткани препарат запускает процесс неоангиогенеза. Следует отметить, что СПС не являются сосудами как таковыми: они не имеют просвета и состоят из клеточного, эндотелиального слоя. Однако способность стимулировать образование таких структур свидетельствует о наличии у препарата специфических ангиотропных свойств. В клинических исследованиях Славинорм продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: частота развития нежелательных явлений у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей группы Славинорма статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя в группе плацебо ($p = 0,59983$) [8]. Согласно данным настоящего исследования, Славинорм не стимулирует гиперпластических процессов в сосудистой стенке. Интимальная гиперплазия характеризуется утолщением сосудистой стенки за счет гладкомышечных клеток и богатого протеогликанами внеклеточного матрикса, расположенного между эндотелием и внутренней эластичной пластинкой. Для индукции интимальной гиперплазии необходима инициация пролиферации гладкомышечных клеток [11, 12]. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка влияния препарата на пролиферативную активность культуры клеток миоцитов мыши линии C2C12. Установлено, что Славинорм не вызывает индукцию пролиферации миоцитов в применяемых концентрациях.

Полученные данные подтверждают патогенетический механизм действия препарата при атеросклерозе и его ангиопротекторные свойства. В настоящее время препарат зарегистрирован для терапии перемежающейся хромоты у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Однако, учитывая системный характер атеросклероза, перспективным представляется дальнейшее изучение применения Славинорма для лечения данного заболевания [13]. Перспективной представляется и возможность исследования эффективности препарата при ковид-ассоциированном эндотелиите, воспалении внутренней оболочки кровеносных сосудов, характеризующемся острым повреждением эндотелиальных клеток [14].

Выводы

Препарат Славинорм на культурах эндотелиальных клеток человека и мыши демонстрирует специфическую ангиопротекторную и ангиогенную активность. Полученные результаты обосновывают высокую перспективность патогенетического применения препарата при системном заболевании – атеросклеротическом поражении артериальных сосудов. ☺



Литература

1. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020; 2: 6–29.
2. McGuire J.J., Ding H., Triggle C.R. Endothelium-derived relaxing factors: a focus on endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 79 (6): 443–470.
3. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001; 280 (6): C1375–C1386.
4. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87 (10): 840–844.
5. Albarran M.O.G., Calvo S., Carrasco M., et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction in patients with hypertension and metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 2009; 27: S220–S220.
6. Ballard K.D., Bruno R.S., Seip R.L., et al. Acute ingestion of a novel whey-derived peptide improves vascular endothelial responses in healthy individuals: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr. J.* 2009; 8: 34.
7. Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Полипептидный комплекс сосудов и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии. *Успехи геронтологии.* 2019; 32 (1–2): 174–179.
8. Сучков И.А., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д. и др. Эффективность и безопасность применения препарата на основе регуляторных полипептидов сосудов для лечения перемежающейся хромоты (результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2023; 29 (1).
9. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. *Российский кардиологический журнал.* 2003; 1: 81–86.
10. Авалиани В.М., Попов В.А., Мартюшов С.И. Новые взгляды на механизм развития атеросклероза. *Обзор литературы. Экология человека.* 2005; 4: 24–30.
11. Тодоров С.С., Дюжиков А.А., Дерибас В.Ю., Казьмин А.С. Интимальная гиперплазия внутренней грудной артерии при реваскуляризации миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020; 13 (6): 497–501.
12. Jennette C.J., Stone J.R. Chapter 11 – Diseases of medium-sized and small vessels. *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease* / ed. by M.S. Willis, J.W. Homeister, J.R. Stone. Academic Press, 2014; 197–219.
13. «Славинорм» – инновационный лекарственный препарат для патогенетического лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Резолюция Экспертного совета от 25.08.2022. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022; 10: 105–106.
14. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 469–476.

Angioprotective and Regenerative Potential of the Polypeptide Drug Slavinorm in Endothelial Dysfunction and Atherosclerotic Vascular Lesions

Yu.A. Khochenkova¹, D.A. Khochenkov, PhD^{1,2}, K.V. Korzhova, PhD³, Ye.Yu. Kazharskaya, PhD³, Yu.S. Machkova¹, T.A. Sidorova, PhD¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

² Togliatti State University

³ PeptidPRO LLC, Moscow

Contact person: Ksenia V. Korzhova, k.korzhova@peptidpro.com

Background. Currently, the lack of effective drugs for pharmacotherapy of endothelial dysfunction in atherosclerotic vascular lesions remains a pressing problem for clinicians. In this regard, the development of drugs with angioprotection and antiatherosclerotic activity is relevant.

Objective. To evaluate angioprotective activity of the drug Slavinorm on models in vitro, as well as to identify its potential in atherosclerosis therapy.

Material and methods. The study was carried out on human and mouse endotheliocyte cell lines. The migratory and proliferative cell activity was assessed against the action of cytotoxic factors and the drug itself, as well as the effect of Slavinorm on the cell cycle, apoptosis and angiogenesis.

Results. Slavinorm stimulates the migration of endotheliocytes, increases cell activity to form new vascular structures, has pronounced antiapoptotic and protective effects. In addition, the drug has regenerative activity, allows to normalize the cell cycle and reduces the proportion of cells in the resting phase against the action of cytotoxic factors.

Key words: atherosclerosis, regulatory peptides, endothelial dysfunction, Slavinorm



Применение STOPP/START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара

В.А. Де¹, А.И. Кочетков, к.м.н.¹, М.С. Черняева, к.м.н.^{2,3},
А.П. Кондрахин, к.м.н.^{2,4}, И.В. Воеводина, д.м.н., проф.⁵, Л.Д. Козгунова⁵,
К.Б. Мирзаев, д.м.н., проф.¹, О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,6}

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Де В.А., Кочетков А.И., Черняева М.С. и др. Применение STOPP/START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (5): 32–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-5-32-42

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва

³ Центральная государственная медицинская академия

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

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Введение. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с полипрагмазией. Полипрагмазия приводит к снижению эффективности фармакотерапии, развитию нежелательных лекарственных взаимодействий, повышению частоты госпитализаций, ухудшению качества жизни пациента.

Цель исследования – проанализировать лекарственные назначения пациентов 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий (ФП) и ишемической болезнью сердца (ИБС) на наличие полипрагмазии и соответствие назначений критериям STOPP/START.

Материал и методы. Проанализированы 187 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст $86,3 \pm 5,7$ года; 36 (19,3%) мужчин, 151 (80,8%) женщина) с ФП и ИБС.

Результаты. Полипрагмазия выявлена в 96,3% случаев, при этом десять и более лекарственных средств (ЛС) были назначены в 15,0% случаев. Всего выявлено 124 STOPP- и 525 START-критериев. STOPP-критерии обнаружены у 99 (52,9%) пациентов, START-критерии – у 186 (99,5%). Наиболее часто встречаемые STOPP-критерии:

- ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (35,8%) и при хронической глаукоме (5,9%);
- препараты сульфонилмочевины длительного действия при сахарном диабете 2-го типа (7,0%).

Наиболее часто встречаемые START-критерии:

- статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания (93,2%);
- варфарин при ФП (40,6%);
- клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (34,8%);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента после острого инфаркта миокарда (23,5%);
- кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом и у пациентов с предшествующим переломом (из-за хрупкости костей) или приобретенным дорсальным кифозом (16,6%).

Вывод. Ненадлежащее назначение ЛС, а также полипрагмазия широко распространены среди пациентов старшего возраста с ФП и ИБС. Полученные данные свидетельствуют о необходимости оптимизации фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста с целью улучшения качества их жизни и прогноза, повышения качества оказываемой медицинской помощи, снижения затрат на здравоохранение.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, полипрагмазия, нежелательные лекарственные реакции, критерии STOPP/START



В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с полипрагмазией. Под полипрагмазией подразумевается назначение пациенту большего количества лекарственных средств (ЛС), чем требует клиническая ситуация, либо назначение пяти или более ЛС [1]. Данный феномен особенно характерен для пациентов старших возрастных групп. Так, установлено, что пять и более ЛС ежедневно принимают свыше 40% пациентов в возрасте 65 лет и старше [2].

Выделяют ряд факторов, наличие которых предрасполагает к полипрагмазии. Одни из них связаны с пациентом, например множественная хроническая патология (сопутствующие заболевания), ассоциированная с пожилым и старческим возрастом; другие – с организацией медицинской помощи (в частности, отсутствие должного взаимодействия между врачами различных специальностей) и широкой доступностью ЛС.

Полипрагмазия приводит к снижению эффективности фармакотерапии, развитию лекарственных взаимодействий, нежелательных реакций (НР) ЛС. В свою очередь от 5 до 28% неотложных госпитализаций пациентов старшего возраста обусловлены развитием НР ЛС [3].

Лекарственные взаимодействия и НР усложняют диагностику заболеваний и их осложнений из-за возникновения неспецифических симптомов, таких как усталость, сонливость, запор, диарея, потеря аппетита, спутанность сознания, падения, депрессия или угасание интереса к обычной деятельности. Это иногда ассоциируется с симптомами нормального старения, а порой приводит к назначению большего количества ЛС для их лечения. Полипрагмазия увеличивает вероятность назначения дополнительных ЛС для коррекции побочных эффектов других ЛС при ошибочной интерпретации НР как симптомов сопутствующего заболевания (так называемые фармакологические каскады) [4, 5].

Одним из современных методов борьбы с полипрагмазией являются STOPP/START-критерии: STOPP (Screening Tool of Older People's Prescriptions) представляет собой скрининг потенциально не рекомендованных пожилым пациентам ЛС, START (Screening

Tool to Alert to Right Treatment) – инструмент скрининга необоснованно не назначенных ЛС. Как уже отмечалось, наличие STOPP-критериев статистически значимо ассоциируется с развитием неблагоприятных реакций [6].

Цель настоящего исследования – проанализировать структуру назначения ЛС пациентам в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий (ФП) и ишемической болезнью сердца (ИБС) на наличие полипрагмазии и соответствие STOPP/START-критериям.

Материал и методы

В ходе исследования были проанализированы 187 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП и ИБС, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении многопрофильного стационара в период с 1 ноября 2018 г. по 30 апреля 2019 г. Критериями включения были:

- пациенты с ФП и ИБС;
- возраст пациентов на момент поступления в стационар 65 лет и более.

Проведена оценка лекарственных назначений на наличие полипрагмазии и соответствие лекарственных назначений критериям STOPP/START.

Статистическая обработка выполнялась в программном пакете IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели приведены в виде среднего арифметического значения (mean, M) со стандартным отклонением (standart deviation, SD). Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот.

Результаты

В плановом порядке за указанный период в отделение поступили 416 пациентов, из них 234 (56,3%) в возрасте 65 лет и старше с диагнозом ФП, 187 (45,0%) – с сочетанием ФП и ИБС. Исходные характеристики рассматриваемых пациентов представлены в табл. 1.

Согласно результатам исследования, назначение четырех и менее ЛС имело место у 5 (2,3%) пациентов, пяти и более ЛС – у 96,3%, причем 28 (15,0%) пациентам было одновременно назначено де-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Критерий	Пациенты с ФП и ИБС (n = 187)
Средний возраст, лет, M ± SD	86,34 ± 5,71
Мужчины/женщины, абс. (%)	36 (19,25)/151 (80,75)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., M ± SD	134,86 ± 13,09
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., M ± SD	79,67 ± 5,47
Частота сердечных сокращений, уд./мин, M ± SD	78,98 ± 14,96
Индекс массы тела, кг/м ² , M ± SD	28,086 ± 5,98



сать и более ЛС. STOPP-критерии (потенциально не рекомендованные ЛС) выявлены у 99 (52,9%) пациентов с ФП и ИБС. Суммарно обнаружено 124 STOPP-критерия. START-критерии (потенциально рекомендованные, но не назначенные ЛС) выявлены у 186 (99,5%) пациентов. Общее количество обнаруженных критериев START – 525. В среднем у одного пациента в назначениях отмечалось наличие $0,7 \pm 0,3$ STOPP-критерия и $2,9 \pm 0,7$ START-критерия. STOPP/START-критерии, которые встречались в 5% случаев и более, суммированы в табл. 2 и 3.

Обсуждение

Последствия полипрагмазии в клинической практике нередко затрудняют лечение пациента. Известно, что при использовании шести и более ЛС частота НР достигает 25% [7]. Некоторые комбинации ЛС, назначаемые врачами, потенциально опасны и в трети случаев приводят к летальному исходу [8].

Назначения медикаментозного лечения пациентам старшего возраста имеют особенности. Лечащий врач должен адекватно оценить пациента, его когнитивные функции, наличие депрессии и уровень

Таблица 2. START-критерии, выявленные у $\geq 5\%$ пациентов с ФП и ИБС

START-критерий	Пациенты с ФП и ИБС (n = 187)
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, когда функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни свыше пяти лет, абс. (%)	174 (93,2)
Варфарин при ФП, абс. (%)	76 (40,6)
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе, абс. (%)	65 (34,8)
Ингибиторы АПФ после острого инфаркта миокарда, абс. (%)	44 (23,5)
Кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и пациентов с предшествующим переломом (из-за хрупкости костей) или приобретенным дорсальным кифозом, абс. (%)	31 (16,6)
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бисфосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей, абс. (%)	31 (16,6)
Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе, абс. (%)	23 (12,3)
Регулярный прием ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, абс. (%)	22 (11,8)
Регулярный прием иГКС при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ ₁ отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными ГКС, абс. (%)	14 (7,5)
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой, абс. (%)	10 (5,4)

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 3. STOPP-критерии, выявленные у $\geq 5\%$ пациентов с ФП и ИБС

STOPP-критерий	Пациенты с ФП и ИБС (n = 187)
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров), абс. (%)	67 (35,8)
Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2-го типа (риск длительной гипогликемии), абс. (%)	13 (7,0)
ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы), абс. (%)	11 (5,9)



тревожности, сохранность мелкой моторики рук и навыка глотания, что поможет повысить приверженность лечению. Кроме того, необходимо учитывать возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики используемых ЛС, наличие сопутствующих заболеваний, необходимость длительного приема ЛС, самостоятельный прием безрецептурных ЛС, особенности лекарственных взаимодействий [9].

Существуют методы оптимизации лечения пожилых пациентов, позволяющие снизить развитие НР и лекарственных взаимодействий. К одним из таких методов, используемых в амбулаторных и стационарных учреждениях, относятся критерии STOPP/START. Критерии были разработаны в 2008 г. и пересмотрены в 2015 г. В результате пересмотра их общее количество составило 114 (80 STOPP- и 24 START-критерия). Использование STOPP/START-критериев в клинической практике значительно повышает рациональность использования ЛС, снижает затраты на лечение, частоту НР, количество падений [10].

Обычно пациенты с ФП и ИБС имеют сопутствующие заболевания и нуждаются в длительном приеме ЛС, что требует адекватной медикаментозной терапии. STOPP/START-критерии нередко значительно снижают качество жизни пациентов, но назначение нерекомендованных и неназначение потенциально необходимых ЛС приводят к повторным госпитализациям, травмам, инвалидизации, летальным исходам – событиям, которых можно избежать [11, 12].

Согласно выявленным START-критериям, в изученных нами историях болезни чаще отсутствовало назначение статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания. Имеются многочисленные доказательства влияния дислипидемии на развитие и смертность от ИБС [13]. При этом статины, наиболее широко используемые рецептурные ЛС во всем мире, являются препаратами первой линии для коррекции гиперлипидемии и снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [14]. Помимо снижения общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности статины могут ингибировать воспалительные реакции, улучшать функцию эндотелия и стабилизировать атеросклеротические бляшки [15]. Уменьшение уровня холестерина ЛПНП с помощью статинов обуславливает снижение риска смертности и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ) и др.) в рамках как первичной, так и вторичной профилактики [16].

В систематическом обзоре, в который были включены 16 рандомизированных контролируемых исследований (суммарно 69 159 пациентов), показано, что статины эффективно снижают частоту возникновения стенокардии (отношение рисков (ОР) 0,70; 95%-ный

доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,85), нефатального ИМ (ОР 0,60; ДИ 95% 0,51–0,69), фатального ИМ (ОР 0,49; 95% ДИ 0,24–0,98), фатальных/нефатальных ИМ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,42–0,67), любых коронарных событий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,68–0,78), необходимость в реваскуляризации коронарных артерий (ОР 0,66; 95% ДИ 0,55–0,78), а также любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,77; 95% ДИ 0,72–0,82) [17].

Как подтверждают результаты ряда исследований, контроль факторов риска ИБС, прежде всего дислипидемии, может эффективно снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов как с симптомным, так и с бессимптомным течением данного заболевания [18, 19].

40,6% пациентов с ФП и ИБС не назначали варфарин или прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Еще в исследовании 1991 г. Р.А. Wolf и соавт. обнаружили, что процент инсультов, ассоциированных с ФП, резко возрастает с 1,5% у пациентов в возрасте 50–59 лет до 23,5% у пациентов в возрасте 80–89 лет [20]. С учетом частоты тромбоэмболических осложнений и факторов риска таким пациентам показана антикоагулянтная терапия. Это закреплено в российских клинических рекомендациях по ФП 2020 г. [21] и российских клинических рекомендациях по стабильной ИБС 2020 г. [22]. Не является исключением и подгруппа пациентов с ФП и ИБС. Пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений (для мужчин ≥ 2 баллов, для женщин ≥ 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) прием антикоагулянтов (преимущественно ПОАК, а при наличии противопоказаний варфарин с условием поддержания международного нормализованного отношения в пределах терапевтического диапазона $> 70\%$) рекомендовано продолжать неопределенно долго [21, 22].

В исследованиях варфарин продемонстрировал снижение смертности, относительного риска ИИ и системной эмболии на 76% [23–25].

В настоящее время у пациентов с ФП, в том числе при сочетании ФП и ИБС, более предпочтительной стратегией считается назначение ПОАК с подтвержденными в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE эффективностью и безопасностью [26–28].

На третьем месте по частоте в нашем исследовании оказался такой START-критерий, как «клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе» (65 (34,8%) пациентов). Как известно, клопидогрел продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с заболеванием коронарных, церебральных, периферических сосудов в анамнезе во многих исследованиях [29–31]. Впервые эффективность и безопасность клопидогрела сравнили с таковыми для ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями в исследовании CAPRIE [29]. В нем участвовали 19 185 пациентов с атеросклеротиче-



скими заболеваниями сосудов, в том числе 6431 пациент с недавним ИИ (среднее время от начала ИИ до рандомизации – 53 дня). В целом относительное снижение риска ИИ, ИМ, сердечно-сосудистой смертности составило 8,7% в пользу клопидогрела ($p = 0,043$).

Результаты метаанализа также свидетельствуют о статистически значимо более низком риске основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, получавших клопидогрел, по сравнению с теми, кто принимал препараты АСК (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,95). Риск геморрагического или ишемического инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ 0,58–0,99) и повторного ИИ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,55–0,94) был статистически значимо ниже в группе клопидогрела [30].

В одном из ретроспективных исследований получен аналогичный результат: у пациентов, получавших клопидогрел, риск возникновения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,54; 95% ДИ 0,43–0,68; $p < 0,001$) и повторного инсульта (ОР 0,54; 95% ДИ 0,42–0,69; $p < 0,001$) был ниже по сравнению с таковым у больных, принимавших АСК [31].

Следующий по распространенности START-критерий – неназначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) после острого ИМ. Безусловно, пациенты после перенесенного ИМ имеют очень высокий риск развития сердечно-сосудистых событий [32, 33]. Лечение этой когорты больных требует применения различных методик, в том числе назначения иАПФ, которые в данной клинической ситуации являются препаратами первой линии [32, 33].

В ряде случаев у пациентов с остеопорозом отсутствовали назначения кальция (16,6%), витамина D (12,3%), ЛС, предотвращающих резорбцию костной ткани (16,6%). Поскольку потеря костной массы протекает бессимптомно, остеопороз часто называют молчаливой болезнью. По мере нарастания нарушения костной архитектуры даже относительно небольшой удар или падение вызывает перелом либо разрушение позвонков. Полученный перелом может привести к потере подвижности и независимости, 25% пациентов нуждаются в длительном уходе [34]. Любой перелом у пациента 50 лет и старше неизбежно ведет к повышенному риску последующих переломов, особенно в течение года после первого перелома [35]. То, что пациент воспринимает как несчастный случай, может быть расценено как событие, указывающее на хрупкость костей и повышенный риск переломов в будущем, даже если они являются результатом значительной травмы. Так, наличие единственного перелома тела позвонка повышает риск последующих переломов позвонков в 3–5 раз, а риск переломов бедренной кости и другой локализации – в 2–3 раза [35]. Иногда недиагностированный остеопороз приводит к формированию порочного круга повторяю-

щихся переломов. Как следствие – инвалидизация и преждевременная смерть. Прием препаратов кальция, витамина D (12,3%), ЛС, предотвращающих резорбцию костной ткани, предотвращает переломы и улучшает исходы [36]. Переломы, вызванные остеопорозом либо низкой костной массой, могут вызывать хроническую боль, а также развитие психологических симптомов, включая депрессию. Кроме того, наличие остеопоротических переломов ассоциируется с увеличением смертности: примерно 24% пациентов в возрасте старше 50 лет с переломами шейки бедра умирают в течение года после перелома [37]. В свою очередь недостаточное потребление кальция связано с низкой минеральной плотностью костной ткани в области шейки бедра.

По данным российских исследований, остеопороз встречается примерно у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины в возрасте 50 лет и старше [38], а распространенность дефицита кальция с пищей составляет 60–90% [39, 40].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза (2021) [41], норма потребления кальция у пациентов старше 50 лет и женщин в постменопаузе составляет 1000–1200 мг/сут. Аналогичные рекомендации опубликованы Международным фондом остеопороза: мужчинам от 50 до 70 лет необходимо потреблять 1000 мг кальция в сутки, женщинам старше 50 лет и мужчинам старше 70 лет – 1200 мг/сут [42]. В России среднее потребление кальция среди лиц старше 18 лет в среднем составляет 510–560 мг/сут [43].

Витамин D обеспечивает абсорбцию кальция и регуляцию обменных процессов в костной ткани [44]. Низкие концентрации витамина D ассоциируются с нарушением всасывания кальция, его нехваткой и компенсаторным повышением уровня паратиреоидного гормона, что приводит к увеличению резорбции костей. Дефицит витамина D также обуславливает повышение риска остеопороза, падений, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, низкую физическую активность у людей старшего возраста, депрессию [45–47]. Кроме того, на фоне дефицита витамина D наблюдаются мышечная слабость и тяжелая миопатия. Тем самым повышается риск возникновения падений и статин-индуцированных миопатий [48, 49].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по остеопорозу (2021) [50], пациентам с остеопорозом целесообразно назначать бисфосфонаты (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 2), деносумаб (A1), терипаратид (A2). Все препараты для лечения остеопороза рекомендуются принимать в комбинации с препаратами кальция и колекальциферола (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 2) [50].



Согласно полученным нами результатам, 11,8% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) не назначали ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических ЛС, а также ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при среднетяжелой БА/ХОБЛ с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными ГКС, когда объем форсированного выдоха за первую секунду отклоняется от должной величины (в 7,5%). И БА, и ХОБЛ объединяет наличие бронхообструкции, включая сокращение гладких мышц бронхов, отека слизистой оболочки дыхательных путей, гиперсекрецию слизи и образование слизистых пробок, утолщение стенки бронхов в результате ремоделирования. Длительно действующие бета-агонисты (ДДБА) оказывают не только бронхолитическое, но и мукорегуляторное действие, повышают толерантность к физической нагрузке, снижают легочную гипертензию. В соответствии с рекомендациями The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [51], основу лечения ХОБЛ, начиная со средней тяжести заболевания, составляет постоянный прием одного или нескольких длительно действующих бронхолитиков. В российских рекомендациях сказано, что в отличие от БА при ХОБЛ можно применять ДДБА (формотерол, салметерол, индакатерол, олодатерол) без иГКС [52]. При ХОБЛ также рекомендуется использовать длительно действующие антихолинергики (ДДАХ): тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид [52]. Пациентам с частыми обострениями ХОБЛ (два и более среднетяжелых обострения в течение года или хотя бы одно тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) также целесообразно назначать иГКС в дополнение к ДДАХ/ДДБА [52]. В поддерживающей терапии БА наиболее эффективны иГКС [53]. Применение фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА способствует уменьшению количества обострений БА, частоты госпитализаций, назначения системных ГКС [52]. Более того, длительное (свыше шести месяцев) лечение иГКС и комбинациями иГКС/ДДБА снижает частоту обострений ХОБЛ и улучшает качество жизни пациентов [54]. Совместное использование иГКС и ДДБА усиливает клинический эффект иГКС без увеличения частоты НР. иГКС препятствуют десенситизации бета-2-адренорецепторов. ДДБА активируют неактивные ГК-рецепторы, делая их более чувствительными для стероидзависимой активации. иГКС также повышают экспрессию гена бета-2-адренорецептора, тем самым активируя синтез этих рецепторов и увеличивая их экспрессию на клеточной мембране [55]. Пероральные ГКС способны ухудшить отдаленный прогноз пациентов с ХОБЛ, поэтому применение данных препаратов указанной категорией больных не рекомендуется [56, 57].

В группе пациентов мужского пола с ФП и ИБС также не назначались ингибиторы 5-альфа-редуктазы в от-

сутствие показаний для проведения простатэктомии. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – доброкачественное разрастание периуретральной железистой зоны предстательной железы, приводящее к обструкции нижних мочевыводящих путей. Увеличенная железа сдавливает проходящий через нее мочеиспускательный канал, вызывая нарушения мочеиспускания. На фоне неполного опорожнения мочевого пузыря возникает застой мочи, что предрасполагает к формированию конкрементов и развитию инфекции мочевыводящих путей. Распространенность ДГПЖ увеличивается с возрастом и варьируется от 8% у мужчин 31–40 лет до 40–50% у мужчин в возрасте 51–60 лет, достигая более 80% у мужчин в возрасте старше 80 лет [58]. Препаратами первого выбора при лечении ДГПЖ являются альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы. В случае неэффективности медикаментозной терапии прибегают к хирургическому лечению. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы устраняют механический компонент обструкции: блокируют гиперэкспрессию 5-альфа-редуктазы 2-го типа, снижают концентрацию дигидротестостерона, индуцируют апоптоз простатических эпителиальных клеток, уменьшают объем простаты и увеличивают пиковую скорость мочеиспускания [59].

Согласно результатам нашего исследования, самый частый STOPP-критерий – назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (67 (35,8%) пациентов) и хронической глаукоме (11 (5,9%) пациентов), а также назначение препаратов сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, глимепирид) при сахарном диабете 2-го типа (13 (7,0%) пациентов).

Антихолинергические ЛС воздействуют на мускариновые и никотиновые рецепторы в центральной и периферической нервной системах и подавляют ацетилхолин-опосредованные реакции путем конкурентного связывания с рецепторами. Поэтому данные ЛС широко используют для лечения гиперактивного мочевого пузыря, сердечно-сосудистых заболеваний, контроля тремора и тошноты. Более того, многие препараты, в том числе антидепрессанты, бронходилататоры, миорелаксанты и спазмолитики, способны проявлять антихолинергическую активность. Частота использования антихолинергических ЛС увеличивается с возрастом, достигая 50% среди пожилых пациентов [60].

В ранее проведенных исследованиях установлена взаимосвязь между усилением антихолинергической нагрузки и появлением различных НР, увеличением продолжительности и частоты госпитализации, ростом смертности [61, 62]. Описанные в литературе НР, обусловленные антихолинергической нагрузкой, включают спутанность сознания, когнитивные нарушения, падения, делирий [63–66], а также сухость во рту, так называемый синдром сухого глаза, запор [63, 67].

Запор характеризуется затруднением дефекации либо редкой дефекацией (реже трех раз в неделю),



плотной консистенцией стула, ощущением неполного опорожнения прямой кишки [68]. Высокая распространенность запора описана у женщин, пожилых людей и госпитализированных больных [69]. У взрослых распространенность запора колеблется в пределах 2–27% [70, 71]. У лиц старше 60 лет запор встречается чаще – до 36% случаев [72].

Безусловно, возникновение запора обусловлено рядом причин: возрастом, полом, сопутствующими заболеваниями, отсутствием достаточной физической активности, диетой [70, 73]. Однако в исследованиях доказана связь между высокой антихолинэргической нагрузкой и развитием запоров [74, 75]. Запор и другие неспецифические симптомы нередко остаются нераспознанными НР ЛС, и в целом антихолинэргические побочные эффекты часто рассматриваются как неизбежные или ошибочно приписываются собственно процессу старения [76].

Помимо этого применение ЛС с антихолинэргической активностью увеличивает риск обострения хронической глаукомы [77, 78]. Так, антихолинэргические ЛС могут вызывать закрытоугольную глаукому за счет сужения угла передней камеры, расширения зрачка и смещения иридохрусталиковой диафрагмы [79]. В России заболеваемость глаукомой за период 2013–2019 гг. увеличилась на 10,7%, затронув к 2019 г. свыше 1,3 млн человек [80]. Поскольку число людей старшего возраста увеличивается, заболеваемость глаукомой в ближайшие годы продолжит свой рост.

Необходимо отметить, что назначение антихолинэргических ЛС приводит к увеличению риска развития закрытоугольной глаукомы, но данные ЛС не противопоказаны при более распространенной открытоугольной глаукоме, закрытоугольной глаукоме после лазерной иридотомии [81] или периферической иридопластики.

Несмотря на противоречивые данные, в настоящее время большинство исследований подтверждают связь антихолинэргической нагрузки и возникновения негативных исходов и НР. Следовательно, минимизация антихолинэргической нагрузки должна приводить к повышению качества жизни и повседневного функционирования пациентов пожилого и старческого возраста [75].

Другим распространенным STOPP-критерием было назначение препаратов сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, глимепирид) при сахарном диабете 2-го типа. Похожие данные выявлены в другом нашем исследовании, где данный критерий возглавил список нежелательных ЛС [82]. Препараты сульфонилмочевины известны высокой сахароснижающей способностью. Глибенкламид снижает уровень глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии на 2,7–5,2 ммоль/л [83], а уровень гликированного гемоглобина на ~1,5% [84, 85]. Самой распространенной НР данной группы сахароснижающих ЛС является гипогликемия, которая может быть жизнеугрожающей. Но случаи, требующие экстренного медицинского вмешательства, встречаются не так часто. Тем не менее развитие тяжелой гипогли-

кемии у пациентов старшего возраста регистрируется чаще, чем у пациентов более молодого возраста [86]. Симптомы гипогликемии подразделяют на вегетативные и нейрогликопенические. Вегетативные симптомы представляют собой опосредованные ацетилхолином холинэргические симптомы (потливость, чувство голода, парестезии) или опосредованные катехоламином адренэргические симптомы (сердцебиение, тревога, изменение систолического артериального давления, тремор) при уровне глюкозы в крови 3,9 ммоль/л (≤ 70 мг/дл) [87, 88]. Нейрогликопенические симптомы обычно появляются при концентрации глюкозы около 2,8 ммоль/л (≤ 54 мг/дл), хотя могут наблюдаться и при более высоких уровнях глюкозы в крови [89, 90]. Нейрогликопенические симптомы включают ощущение тепла (несмотря на холодную и влажную кожу), слабость, затруднение мышления, усталость, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, невнятную речь, потерю сознания, а также редкие локализованные неврологические состояния (диплопию и гемипарез) [89]. Маскированная гипогликемия представляет собой развитие нейрогликопенических симптомов без предшествующих вегетативных признаков, в результате чего наступает гипогликемическая кома в отсутствие настоящих симптомов [91]. Риск развития маскированной гипогликемии выше у пациентов 65 лет и старше с длительным анамнезом сахарного диабета (свыше десяти лет) [92]. Более того, маскированная гипогликемия в 6–9 раз увеличивает риск повторной тяжелой гипогликемии у лиц с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа [90]. К тому же, как известно, гипогликемия ассоциируется со значительным удлинением интервала QTc, гипокалиемией, повышением катехоламинов, а следовательно, усилением потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикцией и ишемией миокарда [93, 94]. При гипогликемии повышаются уровни воспалительных маркеров (С-реактивный белок, интерлейкины 6 и 8, фактор некроза опухоли альфа, эндотелин 1), усиливающих повреждение эндотелия, потерю способности к вазодилатации, нарушение коагуляционного гемостаза [93, 94].

Учитывая относительно быстрое начало сахароснижающего эффекта монотерапии производными сульфонилмочевины по сравнению, например, с тиазолидиндионом и экономическую доступность первых, врачи стационаров нередко стремятся выбрать именно препараты сульфонилмочевины. Однако, принимая во внимание их НР, более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, для поддержания целевого уровня гликемии в долгосрочном периоде при монотерапии предпочтителен метформин [95].

Заключение

Среди госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста с ФП и ИБС широко распространена полипрагмазия. Таким пациентам нередко назначают потенциально не рекомендованные ЛС, что способно привести к увеличению сроков настоящей госпитализации, повторным госпитализациям,



возникновению НР и нежелательных лекарственных взаимодействий, снижению качества жизни. В то же время нами установлено, что гораздо чаще таким пациентам не назначают потенциально рекомендованные ЛС, необходимые для снижения риска развития осложнений, улучшения прогноза и качества жизни. Полученные данные свидетельствуют о необходи-

мости оптимизации фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста с целью улучшения качества жизни и прогноза пациентов, повышения качества оказываемой медицинской помощи, снижения затрат на здравоохранение. ➔

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Сычев Д.А. Что такое полипрагмазия? / Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-е изд. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018; 10–12.
2. Kantor E., Rehm C., Haas J., et al. Trends in prescription drug use among older adults in United States from 1992–2012. JAMA. 2015; 314 (17): 1818–1831.
3. Varghese D., Ishida C., Haseer Koya H. Polypharmacy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
4. Woodford H.J. Calcium channel blockers Co-prescribed with loop diuretics: a potential marker of poor prescribing? Drugs Aging. 2020; 37 (2): 77–81.
5. Antimisiaris D., Cutler T. Managing polypharmacy in the 15-minute office visit. Prim. Care. 2017; 44 (3): 413–428.
6. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2014; 44 (2): 213–218.
7. Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. Expert Opin. Drug Saf. 2012; 11 (1): 83–94.
8. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. Arch. Intern. Med. 2010; 170 (13): 1142–1148.
9. Кукес В.Г. Факторы риска лекарственного взаимодействия / Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 126–154.
10. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2020; 13 (1): 15–22.
11. Ko S.H., Park Y.M., Yun J.S., et al. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: nationwide population-based cohort study. J. Diabetes Complications. 2018; 32 (2): 157–163.
12. Huang H.K., Liu P.P., Hsu J.Y., et al. Risk of osteoporosis in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin. J. Am. Heart Assoc. 2020; 9 (2): e013845.
13. Charland S.L., Stanek E.J. Sigmoidal maximal effect modeling of low-density lipoprotein cholesterol concentration and annual incidence of coronary heart disease events in secondary prevention trials. Pharmacotherapy. 2014; 34 (5): 452–463.
14. Кнуutti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (2): 3757.
15. Sirtori C.R. The pharmacology of statins. Pharmacol. Res. 2014; 88: 3–11.
16. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005; 366: 1267–1278.
17. Li M., Wang X., Li X., et al. Statins for the primary prevention of coronary heart disease. Biomed Res. Int. 2019; 2019: 4870350.
18. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N. Engl. J. Med. 2007; 356 (23): 2388–2398.
19. Unal B., Sözmen K., Arik H., et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. BMC Public Health. 2008; 13: 1135.
20. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke. 1991; 22: 983–988.
21. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых (МКБ 10: I48.0, I48.1, I48.2, I48.3, I48.4, I48.9) 2020. ID: KP382 // cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1 (дата обращения 12.02.2023).
22. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца (МКБ 10: I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, I25.0, I25.1, I25.2, I25.3, I25.4, I25.5, I25.6, I25.8, I25.9) 2020. ID: KP155 // cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1 (дата обращения 12.02.2023).
23. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 64: 2471–2482.
24. Friberg L., Benson L., Lip G. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. Eur. Heart J. 2015; 36: 297–306.
25. Hart R.G., Pearce L.A., Asinger R.W., Herzog C.A. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6 (11): 2599–2604.



26. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A., et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am. Heart J.* 2009; 157 (5): 805–810, 810.e1–2.
27. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (10): 883–891.
28. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (11): 981–992.
29. Creager M.A. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc. Med.* 1998; 3 (3): 257–260.
30. Paciaroni M., Ince B., Hu B., et al. Benefits and risks of clopidogrel vs. aspirin monotherapy after recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ther.* 2019; 2019: 1607181.
31. Lee M., Wu Y.L., Saver J.L., et al. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4 (12): e006672.
32. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (МКБ 10: I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I24.0, I24.8) 2020. ID: KP157 // cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4 (дата обращения 12.02.2023).
33. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы (МКБ 10: I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I24.8, I24.9) 2020 // cardioweb.ru/files/glavny-kardiolog/rekomendation/Клин_рекомендации_ОКС_без_подъема_ST_2020.pdf (дата обращения 12.02.2023).
34. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2006; 13 (3): 340–367; quiz 368–369.
35. Ross P.D., Davis J.W., Epstein R.S., Wasnich R.D. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114 (11): 919–923.
36. LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2022; 33 (10): 2049–2102.
37. National Osteoporosis Foundation 2008. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Accessed on February 12, 2023.
38. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003; 10–53.
39. Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурич А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. *Вопросы питания.* 2005; 5: 14–17.
40. Никитинская О.А., Торощова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг. Россия» в действии. *Фарматека.* 2012; 6: 90–93.
41. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24 (2): 4–47.
42. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014; 25: 2359–2381.
43. Батурич А.К. Состояние питания и пути его оптимизации. Федеральные и региональные аспекты. Всероссийская научно-практическая конференция «Здоровое питание – здоровая нация». М., 2009.
44. Луценко А.С., Рожинская Л.Я., Торощова Н.В., Белая Ж.Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2017; 20 (2): 69–75.
45. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (6): 551.
46. Mitka M. Vitamin D deficits may affect heart health. *JAMA.* 2008; 299 (7): 753–754.
47. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (3): 266–281.
48. Goldstein M.R. Myopathy, statins, and vitamin D deficiency. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (8): 1328.
49. Prabhala A., Garg R., Dandona P. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1199–1203.
50. Клинические рекомендации. Остеопороз (МКБ 10: M81.0, M81.8) 2021. ID: KP87 // cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4 (дата обращения 12.02.2023).
51. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2022.
52. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких (МКБ 10: J44) 2021. ID: KP603 // cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2 (дата обращения 12.02.2023).
53. Ненашева Н.М. Длительно действующие β₂-агонисты в терапии бронхообструктивных заболеваний легких. *Пульмонология.* 2011; 6: 111–115.
54. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD002991.
55. Black J.L., Oliver B.G.G., Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists. *Chest.* 2009; 136: 1095–1100.



56. Walters J.A.E., Walters E.H., Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD005374.
57. Schols A.M.W.J., Wesseling G., Kester A.D.M., et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 337–342.
58. Lerner L.B., McVary K.T., Barry M.J., et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. *J. Urol.* 2021; 206 (4): 806–817.
59. Велиев Е.И., Охриц В.Е. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в современной урологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2011; 4: 10–17.
60. Fox C., Richardson K., Maidment I.D., et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59 (8): 1477–1483.
61. Salahudeen M.S., Duffull S.B., Nishtala P.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 31.
62. Ali S., Peterson G.M., Bereznicki L.R., Salahudeen M.S. Association between anticholinergic drug burden and mortality in older people: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharm.* 2020; 76 (3): 319–335.
63. Rudolph J.L., Salow M.J., Angelini M.C., McGlinchey R.E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (5): 508–513.
64. Cancelli I., Gigli G.L., Piani A., et al. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: a population-based study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28 (6): 654–659.
65. Hilmer S.N., Mager D.E., Simonsick E.M., et al. A Drug Burden Index to define the functional burden of medications in older people. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (8): 781–787.
66. Villalba-Moreno A.M., Alfaro-Lara E.R., Rodríguez-Pérez A., et al. Association between Drug Burden Index and functional and cognitive function in patients with multimorbidity. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (28): 3384–3391.
67. Huang K., Chan F., Shih H., Lee C. Relationship between potentially inappropriate anticholinergic drugs (PIADs) and adverse outcomes among elderly patients in Taiwan. *J. Food Drug Anal.* 2012; 20: 930–937.
68. Клинические рекомендации. Запор (МКБ 10: K59.0) 2021. ID: KP274 // cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2 (дата обращения 12.02.2023).
69. Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home. *Aging.* 1991; 3 (2): 161–170.
70. Pinto-Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of constipation. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25 (Suppl. B): 11B–15B.
71. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Constipation: a review of literature. *Medicine.* 2018; 97 (20): e10631.
72. Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S., et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28 (7): 917–930.
73. Cusack S., Day M.R., Wills T., Coffey A. Older people and laxative use: Comparison between community and long-term care settings. *Br. J. Nurs.* 2012; 21 (12): 711–714.
74. Collamati A., Martone A.M., Poscia A., et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin. Exp. Res.* 2016; 28 (1): 25–35.
75. Rodríguez-Ramallo H., Báez-Gutiérrez N., Prado-Mel E., et al. Association between anticholinergic burden and constipation: a systematic review. *Healthcare (Basel).* 2021; 9 (5): 581.
76. Tune L.E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry.* 2001; 62 (Suppl 21): 11–14.
77. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В. и др. Лекарственно-индуцированная глаукома. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (2): 107–116.
78. Мошегова Л.К., Остроумова О.Д., Дгебуадзе А.П. Лекарственно-индуцированная глаукома. Лекарственно-индуцированные заболевания. Т. 6. Монография / под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой, А.И. Кочеткова. М.: Прометей, 2022; 12–47.
79. Tripathi R.C., Tripathi B.J., Haggerty C. Drug-induced glaucomas. Mechanism and management. *Drug Saf.* 2003; 26 (11): 749–767.
80. Медицинская статистика // mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika (дата обращения 12.02.2023).
81. Kato K., Yoshida K., Suzuki K., et al. Managing patients with an overactive bladder and glaucoma: a questionnaire survey of Japanese urologists on the use of anticholinergics. *BJU Int.* 2005; 95 (1): 98–101.
82. Кочетков А.И., Де В.А., Воеводина Н.Ю. и др. Анализ соответствия назначений лекарственных средств «STOPP/START» критериям у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020; 1: 47–56.
83. Fonseca V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19 (7): 635–641.
84. Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care.* 1992; 15 (6): 737–747.
85. DeFronzo R., Goodman A., the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (9): 541–549.



86. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (1): 193–203.
87. Cryer P.E., Davis S.N., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1902–1912.
88. Hoeldtke R.D., Boden G. Epinephrine secretion, hypoglycemia unawareness, and diabetic autonomic neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120 (6): 512–517.
89. Mitrakou A., Ryan C., Veneman T., et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (1): E67–E74.
90. Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R. The anterior pituitary / Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; 250–326.
91. Sharifi Y., Ebrahimpur M., Tamehrizadeh S.S. Hypoglycemic unawareness: challenges, triggers, and recommendations in patients with hypoglycemic unawareness: a case report. *J. Med. Case Reports*. 2022; 16 (1): 283.
92. Veneman T., Mitrakou A., Mokan M., et al. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes*. 1993; 42 (9): 1233–1237.
93. Desouza C., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010; 33 (6): 1389–1394.
94. Kitsios K., Tsapas A., Karagianni P. Glycemia and cardiovascular risk: challenging evidence based medicine. *Hippokratia*. 2011; 15 (3): 199–204.
95. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (23): 2427–2443.

Application of the STOPP/START Criteria in Elderly Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in the Multispeciality Hospital

V.A. De¹, A.I. Kochetkov, PhD¹, M.S. Chernyaeva, PhD^{2,3}, A.P. Kondrahin, PhD^{2,4}, I.V. Voevodina, PhD, Prof.⁵, L.D. Kozgunova⁵, K.B. Mirzaev, PhD, Prof¹, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,6}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Hospital for Veterans of Wars № 2, Moscow

³ Central State Medical Academy

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga D. Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

Background. Polypharmacy is a growing problem nowadays. Polypharmacy leads to drug-drug interactions, adverse drug reactions. It decreases the medication effectiveness, increases hospitalization rate, and reduces patient's quality of life.

Objective. Analyze the prescriptions of patients aged 65 years and older with atrial fibrillation (AF) and coronary heart disease (CHD) using STOPP/START criteria and estimate the prevalence of polypharmacy.

Results. We analyzed 187 medical histories of patients with AF and CHD aged ≥ 65 years (mean age 86.3 ± 5.7 ; men 36 (19.3%), women 151 (80.8%)).

96.3% of patients had ≥ 5 drugs daily, moreover ≥ 10 drugs were prescribed in 15.0% of patients. A total of 124 STOPP and 525 START criteria were identified. STOPP criteria were found in 99 patients (52.9%), START criteria – in 186 patients (99.5%). The most common STOPP criteria were:

- anticholinergic drugs in chronic constipation (35.8%) and chronic glaucoma (5.9%);
- long-acting sulfonylureas in type 2 diabetes mellitus (7.0%).

The most common START criteria were:

- statin therapy with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, where the patient's functional status remains independent for activities of daily living and life expectancy is > 5 years (93.2%);
- warfarin in AF (40.6%);
- clopidogrel in patients with ischemic stroke or a documented history of peripheral vascular disease (34.8%);
- angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction (23.5%);
- calcium and vitamin D supplement in patients with known osteoporosis (radiological evidence or previous fragility fracture or acquired dorsal kyphosis) (16.6%).

Conclusion. Inappropriate prescription of drugs, as well as polypharmacy, are widespread among older patients with AF and CHD. These data provide evidence of the need of optimization of pharmacotherapy in elderly in order to improve their quality of life and patients outcome, and reduce healthcare costs.

Key words: atrial fibrillation, ischemic heart disease, polypharmacy, adverse drug reactions, STOPP/START criteria



**Всероссийский конгресс
по геронтологии и гериатрии
с международным участием**

18 – 19 мая 2023 г.

**Гостиница «Рэдиссон Славянская»,
г. Москва, пл. Европы, 2**

Регистрация на сайте **geriatrics-conf.ru**



Лечение артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста: проблемы и возможности

В.Г. Грачев, к.м.н., С.С. Веденская, к.м.н., О.Г. Смоленская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Вадим Геннадьевич Грачев, grach_vad@mail.ru

Для цитирования: Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г. Лечение артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста: проблемы и возможности. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (5): 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-5-44-49

Изменения сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов, особенности патофизиологии артериальной гипертонии, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, наличие сопутствующей патологии усложняют лечение артериальной гипертонии и требуют особых подходов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, пациенты пожилого возраста, фиксированные комбинации

Артериальная гипертония (АГ) в силу ее широкой распространенности в популяции и хорошо известной связи с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений относится к наиболее значимым факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С возрастом распространенность АГ увеличивается, достигая 60% у лиц старше 60 лет и 75% у лиц старше 75 лет [1]. Кроме того, у пациентов пожилого возраста АГ чаще сочетается с другими ФР ССЗ, уже сформировавшимися симптомным и бессимптомным атеросклеротическим поражением сосудистого русла, дисфункцией левого желудочка, патологией других органов и систем, что существенно увеличивает вероятность развития и степень тяжести сердечно-сосудистых осложнений. В то же время связанные с пожилым возрастом изменения сердечно-сосудистой системы, особенности патофизиологии АГ, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, наличие упомянутой выше сопутствующей патологии усложняют лечение АГ и требуют особых подходов.

Патофизиология артериальной гипертонии в пожилом возрасте

Патофизиологические особенности АГ в пожилом возрасте прежде всего связаны с возрастными изменениями сосудистой стенки. Уменьшение количества эластических волокон, увеличение содержания коллагена и гликозаминогликанов в стенках артерий приво-

дят к повышению их жесткости и целому ряду гемодинамических нарушений [2]. Снижение демпфирующей способности аорты и крупных артерий обуславливает повышение систолического артериального давления (САД) наряду с нормальными показателями или даже снижением диастолического АД (ДАД), что приводит к повышению пульсового давления (ПД).

Крупные эпидемиологические исследования подтверждают наличие возрастного феномена повышения САД со снижением ДАД и ростом пульсового давления после 60 лет как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальными значениями АД [3, 4]. Эти изменения объясняют преобладание у пожилых пациентов изолированной систолической АГ (ИСАГ) с повышением уровня САД ≥ 140 мм рт. ст. и уровнем ДАД < 90 мм рт. ст. Согласно данным Фремингемского исследования, частота выявления ИСАГ у пациентов с АГ старше 60 лет составляет 65%, у больных старше 70 лет достигает 90% и более [3]. Такая форма АГ обуславливает существенное (в 2–4 раза) увеличение риска поражения органов-мишеней, например гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и возникновения сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, смерти от ССЗ) [5]. Следует отметить, что у пациентов 60 лет и старше прогностическое значение ПД в отношении риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) сопоставимо или более выражено по сравнению с прогностическим значением САД. При этом зависимость риска ИБС от уровня ДАД становится обратной [6].



Другим следствием повышенной жесткости сосудистой стенки является увеличение скорости распространения пульсовой волны и ее более раннее возвращение, приходящее не на диастолу, как при нормальных значениях эластичности сосудистой стенки, а на период систолы [7, 8]. Это приводит к повышению центрального САД и усилению перегрузки ЛЖ. Возрастное снижение эластичности сосудистой стенки обусловлено не только изменениями ее структуры. В пожилом возрасте отмечается нарушение эндотелиальной функции с уменьшением образования оксида азота и снижением эндотелий-зависимой вазодилатации [9]. Это также снижает способность артерий эластического типа к «сглаживанию» ситуации с повышением САД [10].

Для пациентов пожилого возраста характерно изменение вегетативных механизмов регуляции работы сердечно-сосудистой системы, которые также отвечают за уровень АД. Уменьшение чувствительности барорефлекса и венозного тонуса обуславливает высокую распространенность ортостатической гипотонии в пожилом возрасте, увеличивающей риск синкопальных и пресинкопальных состояний на фоне антигипертензивной терапии, что может ассоциироваться с ухудшением прогноза [11, 12]. В то же время может наблюдаться ортостатическая гипертензия, связанная с повышением альфа-адренергической стимуляции [13]. Чувствительность бета-адренорецепторов, напротив, с возрастом снижается [14].

Кроме того, с возрастом уменьшается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Плазменные уровни ренина, ангиотензина II, альдостерона у пожилых пациентов с АГ ниже, чем у более молодых. Это связано как с возрастными изменениями, так и ускоренным развитием индуцированного гиперфилтрацией гломерулосклероза со снижением количества нефронов и количества клеток юкстагломерулярного аппарата [1]. В результате таких изменений в пожилом возрасте начинает преобладать низкорениновый объем-натрийзависимый тип АГ, что объясняется изменением эффектов антигипертензивных препаратов и снижением в целом эффективности антигипертензивной терапии. Помимо этого уменьшение уровня альдостерона в сочетании с возрастным снижением функции почек увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Баланс эффективности и безопасности при снижении АД в пожилом возрасте

В настоящее время необходимость лечения пожилых пациентов с АГ в целях снижения риска сердечно-сосудистых осложнений не вызывает сомнений [15–17]. В то же время в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), продемонстрировавших эффективность и безопасность антигипертензивной терапии у пожилых больных АГ, исходные и достигнутые на фоне терапии уровни АД, особенно САД, были достаточно высокими. Так, в исследовании SHEP они составили 170/77 и 143/68 мм рт. ст. [18], в исследова-

нии Syst-Eur – 174/86 и 151/79 мм рт. ст. [19], в исследовании HYVET – 173/91 и 143/78 мм рт. ст. соответственно [20]. Кроме того, снижение АД в пожилом возрасте помимо ожидаемой пользы способно усугубить такие нарушения, как почечная дисфункция, ортостатическая гипотония (в том числе с падениями и травмами), привести к нарушению перфузии в сосудистых бассейнах, где присутствуют выраженные атеросклеротические изменения. Сохраняется неясность в отношении эффективности и безопасности антигипертензивной терапии у больных с плохим общим состоянием здоровья («хрупкие» пациенты), поскольку эта категория больных недостаточно представлена в более ранних РКИ. При этом вероятность развития нежелательных побочных эффектов на фоне лечения у таких пациентов повышена, а возможность получения пользы от снижения АД ограничена из-за выраженной сопутствующей патологии и уменьшения ожидаемой продолжительности жизни [16]. В связи с этим в большинстве действующих клинических руководств по диагностике и лечению АГ у пожилых пациентов предусмотрены более осторожный, чем у лиц молодого и среднего возраста, подход к снижению АД и более высокие целевые уровни АД. В частности, в руководстве Европейского общества кардиологов 2018 г. [16] и Российских клинических рекомендациях 2020 г. [17] рекомендованный целевой уровень САД для пациентов 65 лет и старше составляет 130–139 мм рт. ст. (для пациентов моложе 65 лет – 120–129 мм рт. ст.), у пациентов в возрасте 80 лет и старше мероприятия по снижению АД начинают лишь при уровне САД \geq 160 мм рт. ст. Британское руководство по АГ у взрослых 2019 г. рекомендует начинать антигипертензивную терапию у пациентов 80 лет и старше при исходном уровне САД \geq 150 мм рт. ст. [21]. Руководство Американской коллегии врачей/Американской академии семейных врачей 2017 г. определяет аналогичный уровень САД для старта терапии у пациентов начиная с возраста 60 лет [22].

В то же время руководство Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2017 г. не предусматривает возрастных различий и определяет целевое АД при проведении терапии на универсальном для всех возрастных групп уровне $<$ 130/80 мм рт. ст. [15]. Доказательной базой для подобных рекомендаций служат в первую очередь результаты исследования SPRINT. В исследовании у 9361 пациента с АГ и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (средний возраст – 67,9 года) более интенсивное снижение САД до \leq 120 мм рт. ст. в сравнении со стандартной терапией и снижением до целевого уровня САД $<$ 140 мм рт. ст. привело к статистически значимому уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 25% ($p < 0,001$), смерти от всех причин на 27% ($p = 0,003$) [23]. В подгруппе пациентов 75 лет и старше преимущество интенсивного снижения САД сохранялось и было более выраженным с уменьшением риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 34% ($p = 0,001$)



и смерти от всех причин на 33% ($p = 0,009$). При этом различий в эффективности более интенсивного снижения САД у «хрупких» и «сохранных» пожилых пациентов не зафиксировано [24].

Эффективность более интенсивного снижения САД до диапазона 110–129 мм рт. ст. в сравнении с диапазоном 130–149 мм рт. ст. у пожилых пациентов с АГ подтверждена в исследовании STER, где в группе интенсивного лечения отмечалось статистически значимое снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 26% ($p = 0,007$) [25].

Тем не менее результаты крупного метаанализа РКИ антигипертензивной терапии (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, BPLTTC) [26], проведенного в 2021 г., ставят под сомнение целесообразность наличия возрастных порогов для начала коррекции АД и возрастных целевых значений АД. При анализе эффективности снижения САД на 5 мм рт. ст. в зависимости от его уровня и ДАД на каждые 3 мм рт. ст. отмечалось сопоставимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при разных исходных уровнях АД во всех возрастных группах.

При интерпретации результатов исследований интенсивного снижения АД, особенно у пожилых пациентов, необходимо внимательно анализировать и полученные в них данные по безопасности. В частности, в отсутствие статистически значимых различий в частоте развития серьезных нежелательных явлений между группами лечения в исследовании SPRINT на фоне интенсивного снижения САД наблюдалось значимо более частое развитие гипотонии, электролитных нарушений, в том числе гипокалиемии, острого почечного повреждения, а также пограничное по значимости увеличение частоты развития синкопальных состояний, хотя абсолютная частота этих событий была невысокой в обеих группах. Интересно, что частота развития ортостатической гипотонии при этом была значимо ниже у пациентов группы интенсивного снижения АД.

Уменьшение частоты развития ортостатической гипотонии на фоне более интенсивного снижения АД отмечалось и при проведении метаанализа пяти РКИ с достижением разных целевых уровней АД [27]. Этот на первый взгляд неожиданный результат можно объяснить улучшением механизмов регуляции АД, в том числе восстановлением чувствительности барорефлекса, снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением диастолического наполнения ЛЖ на фоне длительной эффективной коррекции АД. При этом следует учитывать повышенный риск развития симптомной гипотонии и падений на раннем этапе лечения АГ у пациентов с ортостатической гипотонией. Несмотря на наличие данных по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений при уменьшении ДАД от исходного уровня < 70 мм рт. ст. [26], необходимо принимать во внимание результаты более ранних исследований, свидетельствующие о возможности увеличения риска коронарных событий при уменьшении уровня ДАД на фоне терапии до 60 мм рт. ст. и ниже [18, 28]. Однако подобная зависимость

имеет место и в группах плацебо. Поэтому причинно-следственную связь между выраженным снижением ДАД и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений нельзя считать доказанной.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при определении подходов к началу и интенсивности снижения АД у пожилых пациентов следует учитывать не только календарный возраст, но и степень функциональной и когнитивной «сохранности», наличие и выраженность сопутствующих заболеваний. При начале и дальнейшем проведении антигипертензивной терапии необходима оценка наличия ортостатической гипотонии, функции почек и уровня электролитов (в том числе в динамике). На начальном этапе терапии предпочтительно применение комбинаций невысоких доз гипотензивных препаратов. У некоторых пациентов, особенно в возрасте 80 лет и старше, с признаками «хрупкости», выраженного атеросклеротического поражения коронарного, каротидного русла, периферических артерий возможно начало лечения с монотерапии. Необходимо обращать внимание на переносимость пациентом достигнутых уровней АД с соответствующей коррекцией целей лечения и сроков достижения целевого АД.

Выбор медикаментозной терапии при лечении АГ в пожилом возрасте

При подборе медикаментозной терапии АГ для пациентов пожилого возраста помимо соблюдения общих правил, описанных в клинических руководствах, целесообразно принимать во внимание патофизиологические особенности развития АГ и имеющиеся доказательства в отношении эффективности и безопасности различных групп антигипертензивных средств и отдельных препаратов. В аспекте представленных выше данных о роли объем-зависимых механизмов развития АГ в пожилом возрасте оправданным представляется применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов, которые рассматриваются рядом исследователей и экспертов как препараты «антиобъемного» действия [29, 30]. Действительно, диуретики, которые доказали высокую эффективность в коррекции АД и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ разного возраста [31], на протяжении многих лет остаются основой антигипертензивной терапии [15–17, 21]. В то же время при использовании диуретиков необходимо учитывать возможность развития побочных эффектов, в частности гипокалиемии, гиперурикемии, нарушения толерантности к глюкозе, ухудшения показателей липидного обмена. Для лечения пожилых пациентов с АГ предпочтительны препараты с минимальной выраженностью указанных эффектов.

Тиазидоподобный диуретик индапамид характеризуется метаболической нейтральностью и незначительным влиянием на уровень калия [32]. Вместе с тем препарат обладает выраженным антигипертензивным эффектом при длительном приеме, превосходящим эффект гидрохлоротиазида [33]. Доказательства



эффективности индапамида у пациентов с АГ 80 лет и старше получены в исследовании HUYET, в котором терапия, основанная на применении препарата Индапамид Ретард 1,5 мг в сутки с добавлением при необходимости ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), позволила статистически значимо снизить риск смерти от инсульта на 39% и смерти от ССЗ на 23% [20].

Эффективность антагонистов кальция в лечении АГ у пожилых пациентов доказана в ряде РКИ [19, 34, 35]. Обращает на себя внимание возможность выраженного снижения риска инсульта [36], замедления прогрессирования коронарного атеросклероза, уменьшения протеинурии [16] при использовании препаратов этой группы.

В настоящее время существует возможность применения при лечении АГ, в том числе у пожилых пациентов, фиксированной комбинации препарата Индапамид Ретард и антагониста кальция амлодипина. Несмотря на возрастное снижение активности РААС, в ряде клинических исследований, таких как ADVANCE, HUYET, подтверждена эффективность препаратов, блокирующих активность этой нейрогуморальной системы. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности применения ингибиторов АПФ при лечении пожилых пациентов с АГ [20, 37]. Вероятно, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании ингибиторов АПФ определяется не только гипотензивным эффектом, но и дополнительным, выходящим за рамки снижения АД защитным действием препаратов названной группы. Об этом свидетельствуют результаты крупнейшего исследования HOPE с участием 9297 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, обусловленного наличием ИБС, заболеванием артерий нижних конечностей, сахарным диабетом 2-го типа. На фоне применения ингибитора АПФ рамиприла, несмотря на незначительное различие между группами лечения в уровне достигнутых САД и ДАД (4/2 мм рт. ст.), отмечалось выраженное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе суммарного риска смерти от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта на 22% ($p < 0,001$), смерти от ССЗ на 26% ($p < 0,001$), смерти от всех причин на 16% ($p = 0,005$) [38]. Сопоставимая эффективность рамиприла и снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 25% ($p < 0,001$), смерти от ССЗ на 29% ($p < 0,01$) и смерти от всех причин на 18% ($p < 0,05$) наблюдались при анализе результатов исследования HOPE, проведенного в подгруппе пациентов 70 лет и старше [39]. Переносимость рамиприла была одинаково хорошей как у пациентов моложе 70 лет, так и у пациентов старшей возрастной группы. Таким образом, применение ингибиторов АПФ, таких как рамиприл, обладающих еще и выраженными защитными свойствами в отношении органов-мишеней, позволяет рассчитывать на определенные дополнительные эффекты. Помимо эффективного снижения АД можно добиться существенного уменьшения риска сердечно-сосудистых

осложнений, в том числе в группе пациентов пожилого возраста, где наиболее широко распространены атеросклеротические изменения и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений.

Для достижения целевых уровней АД у большего числа пациентов, защиты органов-мишеней и достижения максимального снижения риска ССЗ действующие клинические руководства [16, 17] рекомендуют комбинированную антигипертензивную терапию с применением по меньшей мере двух антигипертензивных лекарственных препаратов из разных групп. В качестве наиболее обоснованных комбинаций предлагается использовать блокаторы РААС (ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II) в сочетании с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или антагонистом кальция. С точки зрения приверженности пациентов лечению, а следовательно, повышения эффективности проводимой терапии эти препараты целесообразно применять в форме фиксированной комбинации. Препарат Консилар Д24 («Вертекс», Россия), содержащий фиксированную комбинацию индапамида и рамиприла в дозах 0,625/2,5 мг и 1,25/5 мг, позволяет реализовать вышеописанные преимущества индапамида и рамиприла для успешного лечения АГ с достижением высокой приверженности терапии, в том числе у пациентов пожилого возраста.

Эффективность и безопасность препарата Консилар Д24 изучены в условиях реальной клинической практики в крупном российском проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании КОНСОНАНС. В исследование были включены 524 пациента с АГ 1–2-й степени, которые не принимали ранее антигипертензивную терапию или не достигли целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии. В качестве первичных критериев эффективности оценивали динамику клинического АД и достижение целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. При исходном среднем уровне САД $153 \pm 8,2$ мм рт. ст. и ДАД $91,3 \pm 6,4$ мм рт. ст. уже через две недели отмечалось статистически значимое снижение САД в среднем на $20,9 \pm 10,1$ мм рт. ст. и ДАД в среднем на $10,1 \pm 6,7$ мм рт. ст. К концу наблюдения – через шесть месяцев САД снизилось в среднем на $30,0 \pm 9,5$ мм рт. ст., ДАД в среднем на $14,8 \pm 7,0$ мм рт. ст. В результате предусмотренный протоколом исследования целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст. был достигнут через две недели у 74% пациентов, через три месяца у 97,5% пациентов, через шесть месяцев у 98% пациентов.

В исследование КОНСОНАНС включались и пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет), составившие 25,4% всей популяции исследования. В этой подгруппе также зафиксирован выраженный, сопоставимый с общим результатом гипотензивный эффект комбинации индапамида и рамиприла со снижением через шесть месяцев САД на $29,9$ мм рт. ст. и ДАД на $14,4$ мм рт. ст. Целевого уровня АД к концу наблюдения на фоне терапии достигли 89,8% пожилых пациентов. Таким образом, фиксированная комби-



нация индапамида и рамиприла оказалась высокоэффективной в снижении АД и достижении его целевых значений у пациентов пожилого возраста, что позволяет рассчитывать на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у этой группы пациентов в условиях реальной клинической практики.

Заключение

В связи с высоким уровнем глобального сердечно-сосудистого риска и высокой распространенностью АГ как одного из основных факторов, определяющих этот риск, в пожилом возрасте чрезвычайно важно обеспечить пациентам 65 лет и старше эффективное лечение

данного заболевания. Особенности патофизиологии АГ, наличие сопутствующих заболеваний и состояний, высокий риск развития нежелательных явлений на фоне терапии, лекарственных взаимодействий, снижение приверженности терапии существенно усложняют эту задачу. В то же время возможность безопасного достижения контроля АД со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений подтверждена в ряде РКИ. Фиксированные комбинации, включающие антигипертензивные препараты с подтвержденной эффективностью, в том числе в группе пожилых пациентов, позволяют реализовать эту возможность в реальной клинической практике. ➔

Литература

1. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011; 123 (21): 2434–2506.
2. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (1): 1–13.
3. Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D., et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96: 308–315.
4. Falaschetti E., Mindell J., Knott C., et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014; 383 (9932): 1912–1919.
5. Izzo J.L.Jr., Levy D., Black H.R. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension*. 2000; 35: 1021.
6. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A., et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103 (9): 1245–1249.
7. Kelly R., Hayward C., Avolio A., et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989; 80 (6): 1652–1659.
8. Vaitkevicius P.V., Fleg J.L., Engel J.H., et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993; 8 (4 Pt 1): 1456–1462.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24 (2): 471–476.
10. Stewart K.J., Sung J., Silber H.A., et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (4): 314–320.
11. Nardo C.J., Chambless L.E., Light K.C., et al. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension*. 1999; 33 (5): 1123–1129.
12. Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J., et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke*. 2000; 31 (10): 2307–2313.
13. Kario K., Eguchi K., Hoshida S., et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (1): 133–141.
14. Fleg J.L., Tzankoff S.P., Lakatta E.G. Age-related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59 (4): 1033–1039.
15. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13–e115.
16. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104.
17. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3786.
18. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265 (24): 3255–3264.
19. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350 (9080): 757–764.



20. Beckett N., Peters R., Fletcher A., et al.; the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (18): 1887–1898.
21. Boffa R.J., Constanti M., Floyd C.N., Wierzbicki A.S. Hypertension in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 367: 15310.
22. Qaseem A., Wilt T.J., Rich R., et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166 (6): 430–437.
23. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (22): 2103–2116.
24. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315 (24): 2673–2682.
25. Zhang W., Zhang Sh., Deng Y., et al. Trial of intensive blood pressure control in older patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (24): 1268.
26. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 398 (10305): 1053–1064.
27. Juraschek S.P., Hu J.-R., Cluett J.L., et al. Effects of intensive blood pressure treatment on orthostatic hypotension: a systematic review and individual participant-based meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (1): 58–68.
28. Messerli F.H., Mancina G., Conti C.R., et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 884.
29. Mulatero P., Verhovez A., Morello F., Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2007; 67 (3): 324–334.
30. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. *Кардиология.* 2017; 57 (8): 60–70.
31. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008; 336: 1121.
32. DiNicolantonio J.J. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13 (6): 807–814.
33. Baguet J.P., Legallicier B., Auquier P., et al. Updated meta-analytical approach to efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin. Drug Invest.* 2007; 27 (11): 735–753.
34. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981.
35. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417.
36. Mukete B.N., Cassidy M., Ferdinand K.C., et al. Long-term antihypertensive therapy and stroke prevention. A meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2015; 15 (4): 243–257.
37. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370 (12): 829–840.
38. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153.
39. Gianni M., Bosch J., Pogue J., et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (11): 1382–1388.
40. Конради А.О., Галявич А.С., Кашталап В.В. и др. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (9): 4651.

Treatment of Arterial Hypertension in Elderly Patients: Problems and Opportunities

V.G. Grachev, PhD, S.S. Vedenskaya, PhD, O.G. Smolenskaya, PhD, Prof.

Ural State Medical University

Contact person: Vadim G. Grachev, grach_vad@mail.ru

Changes in the cardiovascular system in elderly patients, features of the pathophysiology of hypertension, pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, the presence of concomitant pathology complicate the treatment of hypertension and require special approaches.

Key words: arterial hypertension, arterial pressure, elderly patients, fixed combinations



Новые данные в кардиологии для практического врача. Последовательность назначения терапии при артериальной гипертензии. Схема выбора препаратов на разных ступенях

Артериальная гипертензия – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и основной фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) им. В.А. Алмазова, заведующая НИО артериальной гипертензии, заведующая кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор Александра Олеговна КОНРАДИ проанализировала практические вопросы ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с артериальной гипертензией.

В реальной клинической практике основными методами профилактики и снижения смертности пациентов с артериальной гипертензией (АГ) являются своевременное обнаружение и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска с помощью современных лекарственных средств. Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, данные эпидемиологических исследований и реальной практики свидетельствуют о высокой частоте случаев недостаточного контроля уровня артериального давления (АД) у больных АГ, особенно пожилого возраста. Как следствие, показатели общей смертности и смертности от болезней системы кровообращения остаются на высоком уровне. Без сомнений, ключевую роль в неэффективности антигипертензивной терапии играет низкая приверженность больных АГ лечению. Между тем хорошо известно, что раннее выявление и старт терапии АГ – факторы, способствующие достижению контроля уровня АД и улучшению прогноза пациента¹.

В рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension,

ESH) 2018 г. и Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г. представлены целевые уровни АД, на которые сегодня следует ориентироваться при ведении больных АГ в реальной практике. Так, целевыми значениями систолического АД (САД) у пациентов в возрасте 18–65 лет признаются показатели менее 130 мм рт. ст. (если хорошо переносится), но не ниже 120 мм рт. ст., в возрасте 65–79 лет и старше 80 лет – 130–140 мм рт. ст. Целевой уровень офисного диастолического АД (ДАД) для всех возрастных групп – менее 70–80 мм рт. ст.²

Современный алгоритм ведения пациента с АГ подразумевает последовательность выбора антигипертензивной терапии. Иными словами, в каждом случае врач выбирает вариант, наиболее подходящий пациенту: монотерапия или комбинированная терапия, фиксированная комбинация или комбинация отдельных лекарственных средств. Кроме того, врачу предстоит решить сложную задачу: назначить препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартаны, а также их комбинацию с диуретиками или антагонисты кальция³.

В настоящее время при наличии показаний широко практикуется назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, воздействующих одновременно на разные звенья патогенеза АГ. При выборе фиксированных комбинаций важно придерживаться рационального подхода с учетом особенностей дозирования лекарственных средств и индивидуальных характеристик пациента.

Пациентам низкого сердечно-сосудистого риска или пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении рекомендуется монотерапия антигипертензивным препаратом. У ряда лиц пожилого и старческого возраста, так называемых хрупких больных, на фоне монотерапии можно добиться медленного снижения уровня АД, не допуская его избыточного падения, способного повлечь за собой нарушение когнитивных функций, ортостатическую гипотонию и прочую патологию. В некоторых случаях можно начать лечение с монотерапии, затем перейти на комбинированное лечение (в отсутствие противопоказаний) и достигнуть целевого уровня АД в течение ответственных трех месяцев.

¹ Kjeldsen S., Feldman R.D., Lisheng L., et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs*. 2014; 74 (17): 2033–2051.

² Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens*. 2018; 36 (12): 2284–2309.

³ Клинические рекомендации РКО «Артериальная гипертензия у взрослых». М., 2020.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ, комбинированная терапия на старте лечения считается оптимальным выбором для большинства больных АГ³.

Стратегия лекарственной терапии АГ предполагает использование пяти классов антигипертензивных препаратов с доказанным эффектом в отношении снижения уровня АД: ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и диуретиков. Предпочтительны комбинации, включающие в себя препараты из групп блокаторов РАС, блокаторов кальциевых каналов и диуретиков⁴.

Установлено, что в отличие от свободных комбинаций фиксированных позволяют статистически большему количеству пациентов с АГ достигать целевого уровня АД. Кроме того, на фоне применения фиксированных комбинаций снижается число нежелательных лекарственных реакций за счет синергизма препаратов, улучшается переносимость терапии⁵.

В соответствии с рекомендациями РКО 2020 г., начинать комбинированную терапию следует с фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. На первом этапе используются двойные фиксированные комбинации: ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина (сартаны, БРА) + антагонист кальция или диуретик. При недостижении контроля уровня АД на втором и последующих этапах применения комбинации трех и более антигипертензивных препаратов, отдавая предпочтение фиксированным комбинациям в одной таблетке.

Таким образом, использование в клинической практике фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств не только упрощает схему лечения АГ, но и способствует повышению эффективности терапии и приверженности пациентов лечению³. Показано, что при использовании фиксированных комбинаций приверженность пациентов с АГ лечению повышается более чем на 30%⁶. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт применения фиксированных комбинаций блокаторов РАС с антагонистами кальция и диуретиками. При выборе комбинации антигипертензивных препаратов в каждом случае учитывается ряд факторов, в том числе индивидуальные показания, особенности клинического течения заболевания, коморбидная патология, переносимость лечения, профиль побочных эффектов, предпочтения пациента.

«Наша задача – обеспечить приверженность пациента лечению, а не только слепо следовать рекомендациям. Индивидуальный подход к ведению пациента с АГ позволяет учитывать его предпочтения пациента, связанные с личным позитивным или негативным опытом лечения, и дифференцировать выбор антигипертензивных лекарственных средств. Это способствует повышению заинтересованности пациента в результате лечения и, как следствие, эффективному контролю уровня АД», – подчеркнула профессор А.О. Конради.

В рекомендациях РКО по лечению АГ у взрослых 2020 г. сказано, что блокаторы РАС, ингибиторы АПФ и сартаны сопоставимы по эффективности в отношении сердечно-со-

судистых осложнений и смертности при лучшей переносимости терапии³.

Согласно результатам исследований, сартаны или БРА по сравнению с другими классами характеризуются более низкой частотой отмены из-за побочных эффектов, сопоставимой с плацебо⁷.

В клинических условиях оценивали связь между классом антигипертензивных препаратов и приверженностью пациентов лечению. По данным метаанализа, среди всех фармакотерапевтических групп антигипертензивных препаратов сартаны благодаря высокому уровню эффективности и безопасности ассоциируются с наибольшей приверженностью пациентов лечению⁸. В зарубежных исследованиях на фоне терапии сартанами лучшая приверженность пациентов с АГ лечению приводила к более выраженному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смерти по сравнению с группой больных, получавших ингибиторы АПФ. Сартаны и ингибиторы АПФ продемонстрировали одинаковую эффективность в отношении контроля АД, но меньшее количество побочных эффектов отмечалось при использовании сартанов⁹. Вместе с тем в крупномасштабном когортном исследовании прямого сравнения ингибиторов АПФ и сартанов в качестве первичной терапии АГ наблюдалась равная эффективность этих препаратов в отношении сердечно-сосудистых исходов, включая риск развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности. При этом сартаны имели значимо лучший профиль безопасности: меньший риск развития ангионевротического

⁴ Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104.

⁵ Mourad J.-J., Waeber B., Zannad F., et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. J. Hypertens. 2004; 22 (12): 2379–2386.

⁶ Sherrill B., Halpern M., Khan S., et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13 (12): 898–909.

⁷ Kronish I.M., Woodward M., Sergio Z., et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. Circulation. 2011; 123 (15): 1611–1621.

⁸ Conlin P.R., Gerth W.C., Fox J., et al. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. Clin. Ther. 2001; 23 (12): 1999–2010.

⁹ Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 71 (13): 1474–1482.



отека, кашля, панкреатита и желудочно-кишечных кровотечений¹⁰. Профессор А.О. Конради рассказала о клинической эффективности фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в контроле уровня АД. Препарат Валз Комби является фиксированной комбинацией двух антигипертензивных компонентов с доказанным действием – амлодипина и валсартана. Эффективность препарата Валз Комби в снижении уровня АД продемонстрирована в исследовании ЭКСТРА. Так, в течение 12 недель наблюдения за пациентами с АГ, получавшими терапию фиксированной комбинацией амлодипина и валсартана, средний уровень САД снизился на 41,8 мм рт. ст., ДАД – на 20,6 мм рт. ст.¹¹ Результаты антигипертензивной эффективности комбинации «амлодипин + валсартан» соответствуют данным, полученным в более ранних клинических исследованиях. Контроль уровня АД отмечался в разных подгруппах пациентов. Доказано, что комбинация валсартана и амлодипина может быть рекомендована к широкому применению различными категориями пациентов с любой степенью АГ. Важно, что назначение фиксированной комбинации валсартана и амлодипина позволяет обеспечивать не только эффективное и безопасное лечение АГ, но и длительную приверженность пациентов антигипертензивной терапии.

Валсартан – самый исследованный препарат данного класса. Он в течение многих лет успешно используется в клинической практике для лечения АГ и характеризуется высокой эффективностью в снижении уровня АД и хорошей переносимостью¹². Преимущества валсартана при АГ показаны в многочисленных исследованиях. Так, по сравнению с телмисартаном применение валсартана пациентами с эссенциальной АГ ассоциируется с лучшим контролем уровня АД и пульсового АД¹³. В ряде исследований доказаны кардиопротективные свойства валсартана. Эффективность и кардиопротективный эффект валсартана у пациентов с АГ высокого риска изучали в исследовании VALUE, при хронической сердечной недостаточности – в исследовании Val-HeFT, при остром инфаркте миокарда – в исследовании VALIANT^{14,15}. Результаты исследования VALIANT продемонстрировали, что у пациентов после инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью и/или дисфункцией левого желудочка, валсартан, как и каптоприл, эффективен в снижении риска общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда или развития хронической сердечной недостаточности. В ходе исследования доказано, что у пациентов после инфаркта миокарда валсартан может быть безопасной и эффективной альтернативой ингибиторам АПФ¹⁶.

В свою очередь в исследовании VALUE установлено, что риск развития сахарного диабета у пациентов с АГ на фоне терапии валсартаном на 23% ниже, чем при использовании амлодипина¹⁴. В исследовании NAVIGATOR валсартан при использовании в течение пяти лет на 14% снижал риск развития сахарного диабета у пациентов с АГ и нарушением толерантности к глюкозе¹⁷. На фоне применения комбинации «амлодипин + валсартан» не только достигается контроль уровня АД, но и снижается вероятность развития периферических отеков у пациентов с ранее достигнутым контролем АД и выраженными периферическими отеками при использовании амлодипина¹⁸. В заключение профессор А.О. Конради подчеркнула, что современная концепция лечения АГ подразумевает персонализированную терапию с применением фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов для каждого пациента. Валз Комби, в состав которого входят два антигипертензивных препарата с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, обеспечивает тройной эффект: контроль уровня АД, снижение сердечно-сосудистого риска и повышение приверженности пациентов терапии за счет хорошей переносимости. В то же время широкий спектр доз позволяет осуществить индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ. ➤

¹⁰ Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M., et al. Comparative first-line effectiveness and safety of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. *Hypertension*. 2021; 78 (3): 591–603.

¹¹ Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. *Системные гипертензии*. 2010; 2: 18–26.

¹² Nixon R.M., Müller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63 (5): 766–775.

¹³ Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E., Ruilope L.M. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2004; 22 (4): 837–846.

¹⁴ Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363 (9426): 2022–2231.

¹⁵ Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E., et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am. Heart J.* 2005; 149 (3): 548–557.

¹⁶ Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J., et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (20): 1893–1906.

¹⁷ McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M., et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (16): 1477–1490.

¹⁸ Fogari R., Zoppi A., Derosa G., et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21 (3): 220–224.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2023

21–23 СЕНТЯБРЯ 2023 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12



WWW.SCARDIO.RU



Новые данные в кардиологии для практического врача. Проблема гиперурикемии в Нижегородском регионе с позиций сердечно-сосудистого риска: реальные пути решения

В рамках симпозиума д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и ОВП им. В.Г. Вагралина Приволжского исследовательского медицинского университета, председатель Нижегородского отделения Российского кардиологического общества, научный руководитель кардиологического отделения Нижегородской клинической областной больницы им. Н.А. Семашко Наталья Юрьевна БОРОВКОВА рассмотрела проблемы гиперурикемии с позиций сердечно-сосудистого риска.

Обессимптомной гиперурикемии говорят при повышенном уровне мочевой кислоты в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках. По разным данным, ее распространенность в России достигает 16,8–25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин в возрасте 25–64 лет^{1,2}. Несмотря на имеющиеся данные о механизмах развития и факторах риска гиперурикемии и подагры, в клинической практике терапия этих состояний не всегда эффективна. Одна из причин – высокая частота коморбидных состояний. Гиперурикемия ассоциируется с рядом коморбидных заболеваний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек. При этом наиболее значимыми в аспекте ухудшения прогноза пациента признаны заболевания сердечно-сосудистой системы и почек.

Результаты многочисленных исследований показали взаимосвязь гиперурикемии и высокого сердечно-сосудистого риска. Гиперурикемия служит предиктором ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, сердечно-сосудистой и общей смерти. Доказано, что более высокая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом^{3,4}. Накопленные данные свидетельствуют о том, что гиперурикемия стимулирует активацию воспаления: способствует выделению провоспалительных цитокинов, вызывает эндотелиальную дисфункцию, нестабильность атеросклеротических бляшек, формирует неинфекционное воспаление. Гиперурикемия является независимым фактором риска развития субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста⁵. Профессор Н.Ю. Боровкова представила результаты исследования

по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Нижегородской области, проведенного на базе ГБУЗ «Нижегородская клиническая областная больница им. Н.А. Семашко» при непосредственном участии исследователей из Приволжского исследовательского медицинского университета. Она отметила, что эпидемиологическое исследование такого масштаба в Нижегородском регионе проводилось впервые. В итоге в 12 лечебно-профилактических учреждениях Нижнего Новгорода и Нижегородской области был обследован 2501 респондент. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 35–74 лет. По данным первичного анализа исследования, 1331 (53%) респондент имел АГ. Уровень артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне антигипертензивной терапии зафиксирован у 70% обследованных лиц. Таким образом, в исследовании выявлен недостаточный контроль уровня АД у большинства больных АГ.

¹ Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–159.

² Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

³ Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.-H., et al. A unifying pathway for essential hypertension. Am. J. Hypertens. 2005; 18 (3): 431–440.

⁴ Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002; 359 (9311): 995–1003.

⁵ Krishnan E., Pandya B.J., Chung L., Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. Arthritis Res. Ther. 2011; 13 (2): R66.

В ходе исследования изучали распространенность гиперурикемии и средние уровни мочевой кислоты среди населения Нижегородской области. Критериями гиперурикемии считали уровень мочевой кислоты ≥ 360 мкмоль/л у женщин и ≥ 420 мкмоль/л у мужчин. У 23% исследуемых ($n = 2501$) уровень мочевой кислоты превышал верхнюю границу нормы. Гиперурикемия выявлена у 20% женщин и 26% мужчин.

Кроме того, установлена прямая связь между увеличением количества коморбидных состояний и повышением уровня мочевой кислоты в крови. Выявлена достоверная корреляция повышения уровня мочевой кислоты с АГ, повышенным индексом массы тела, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением липидного и углеводного обмена. Таким образом, увеличение уровня мочевой кислоты – один из факторов повышения риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2018 г. и Российского кардиологического общества 2020 г. по АГ гиперурикемия рассматривается как фактор сердечно-сосудистого риска, в связи с чем определение уровня мочевой кислоты показано всем пациентам с АГ. Невыполнение данной рекомендации считается дефектом оказания медицинской помощи^{6,7}.

Наряду с рекомендациями по изменению образа жизни, увеличению физической активности, соблюдению определенной диеты пациентам с гиперурикемией для снижения уровня мочевой кислоты в крови назначают медикаментозную терапию. К препаратам первого ряда для медикаментоз-

ной коррекции гиперурикемии относят аллопуринол. Механизм его действия хорошо известен: он подавляет ксантиноксидазу, снижая превращение гипоксантина и ксантина до мочевой кислоты. Последующее снижение образования мочевой кислоты приводит к уменьшению ее уровня в моче и плазме крови.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлено много препаратов аллопуринола, произведенных в разных странах. Среди них следует выделить оригинальный препарат аллопуринола Милурит с доказанной эффективностью и безопасностью.

По данным исследований, аллопуринол (Милурит) снижает смертность от инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистую смертность и общую смертность у пациентов с гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. При АГ и гиперурикемии аллопуринол уменьшает частоту инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома.

Данные клинических исследований и реальной практики свидетельствуют об эффективности уратснижающей терапии в отношении улучшения показателей общей выживаемости у больных с гиперурикемией, а также снижения сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, важность контроля над гиперурикемией на фоне сердечно-сосудистых заболеваний подтверждена зарубежными и отечественными экспертами.

Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском предусматривает пять этапов⁸:

1) оценить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Высоким считается уровень мочевой кислоты > 360 мкмоль/л;

2) оценка наличия сопутствующих заболеваний. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым признается уровень мочевой кислоты в сыворотке крови < 300 мкмоль/л;

3) информирование пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниям и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендованы изменение образа жизни, диета и снижение массы тела, а также строгая приверженность назначенному лечению. По возможности отменяются препараты, влияющие на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови;

4) старт терапии аллопуринолом в дозе 100 мг с последующей титрацией, при необходимости до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня мочевой кислоты;

5) контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не реже двух раз в год. У пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, инсультом в анамнезе, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, не достигших целевого уровня мочевой кислоты, рассматривается вопрос о применении комбинированной терапии (аллопуринол + урикозурик).

В заключение профессор Н.Ю. Боровкова подчеркнула, что пациенты с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском требуют пристального внимания лечащих врачей. Достичь целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови можно при соблюдении рекомендаций по изменению образа жизни, коррекции коморбидных состояний и применении уратснижающей терапии. ☺

⁶ Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104.

⁷ Клинические рекомендации РКО «Артериальная гипертензия у взрослых». М., 2020.

⁸ Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21.



Артериальная гипертензия: новые перспективы индивидуализации лечения и профилактики

Артериальная гипертензия (АГ) считается одним из наиболее распространенных в популяции хронических заболеваний и требует постоянной фармакотерапии. Новым перспективам индивидуализации лечения и профилактики АГ было посвящено выступление к.м.н., доцента кафедры поликлинической терапии Белорусского медицинского университета Раисы Валентиновны ХУРСЫ, прозвучавшее в онлайн-формате в рамках кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 3 февраля 2023 г.). Особый акцент был сделан на возможностях метода определения гемодинамического фенотипа по ряду величин артериального давления в условиях амбулаторной практики для индивидуализации лечения и контроля его эффективности.

Несмотря на достигнутые успехи в области медицины, проблема обеспечения индивидуального подхода к лечению пациента остается крайне актуальной. Безусловно, стратегическое направление борьбы с артериальной гипертензией (АГ) должно базироваться на ранней диагностике и персонализированном подходе. Лечение необходимо проводить не только с учетом степени и риска АГ и наличия сопутствующей патологии, но также возраста, пола, индивидуальных особенностей пациента, в том числе гемодинамических. Определенные трудности связаны с ранней диагностикой заболевания, поскольку АГ зачастую развивается исподволь, и для выявления латентных нарушений гемодинамики следует использовать информативные и доступные методы.

Новый метод функциональной диагностики гемодинамики сердечно-сосудистой системы КАСПАД (количественный анализ связей параметров артериального давления) позволяет по ряду величин артериального давления (АД) диагностировать индивидуальные особенности и ранние гемодинамические нарушения.

Метод КАСПАД оценивает линейную регрессию (зависимость) систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по пульсовому давлению (ПД) (ПД – раз-

ница между САД и ДАД). Данная линейная регрессия определяется по динамическим величинам АД пациента, полученным во временном интервале в желаемых условиях (поликлинических, домашних и др.). КАСПАД выявляет индивидуальные устойчивые связи между пропульсивными усилиями миокарда левого желудочка и «периферией» (эластичность сосудов, работа мышц) в продвижении крови. Для получения регрессии необходимы величины АД пациента (оптимально 20–30), полученные любым способом измерения в желаемом временном промежутке (суточный мониторинг АД (СМАД), амбулаторное мониторирование АД и др.), и персональная ЭВМ со стандартным программным обеспечением.

Регрессия САД и ДАД определяется с помощью линейных уравнений:

$$\text{САД} = Q + a \times \text{ПД};$$

$$\text{ДАД} = Q + (a-1) \times \text{ПД}.$$

Цель использования метода КАСПАД – получить индивидуальные числовые значения коэффициентов Q и a , которые имеют конкретный биофизический смысл. Коэффициент Q – формальный аналог давления крови в области исчезновения пульсации. Иными словами, он характеризует давление беспульсового тока крови. Коэффициенты a и $(a-1)$ – показатели участия сердца и «периферии»

в процессе продвижения крови, их соотношение определяет гемодинамический фенотип.

Выделяют три фенотипа: гармонический (Н, при $0 < a < 1$) и два дисфункциональных – диастолический (D, при $a > 1$, с гипертрофированной ролью сердца и слабой периферией) и систолический (S при $a < 0$, с лидирующей ролью «периферии» и слабым сердцем). Гемодинамический фенотип характеризует гомеостаз и адаптацию организма.

Р.В. Хурса привела примеры гармонического фенотипа Н, выявленного методом КАСПАД у нормотензивной пациентки и пациента с АГ, и диастолического дисфункционального фенотипа D, установленного у пациента с нормальным АД и пациентки с АГ.

Дисфункциональный фенотип D встречается у 10–12% нормотензивных молодых людей. Доказано, что фенотип D сопряжен с такими функциональными сосудистыми нарушениями, как увеличение скорости пульсовой волны, эндотелий-зависимая вазодилатация, повышенная вариабельность САД, нарушения суточного индекса (чаще *overdipper*), «сосудистых» индексов СМАД. Эти показатели у здоровых лиц с фенотипом D существенно отличаются от таковых у лиц с гармоническим фенотипом Н и не аналогичны показателям у молодых пациентов с АГ. Таким обра-

Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы»

зом, фенотип D характеризуется повышенным риском АГ. Но его можно изменить на фенотип H, например, за счет увеличения физической активности.

Чтобы оценить частоту достижения целевого АД и качество жизни больных АГ при амбулаторном медикаментозном лечении антигипертензивными препаратами различных классов и их зависимость от гемодинамического фенотипа, было проведено одномоментное обследование 267 амбулаторных пациентов с первичной АГ, в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца, обратившихся в поликлиники для планового осмотра.

Согласно полученным данным, из общего числа обследованных 40,8% пациентов имели фенотип D. Установлено, что гемодинамический фенотип пациентов с АГ влияет на эффективность проводимой терапии. Так, пациенты с фенотипом D по сравнению с пациентами с фенотипом H статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются более высоким давлением, низким качеством жизни (особенно по физической составляющей здоровья), реже достигают целевого АД независимо от клас-

са и количества назначенных лекарственных средств (31,2–45,2% при фенотипе D и 47,7–68,2% при фенотипе H). Важно, что у пациентов с фенотипом D при интенсификации фармакотерапии качество жизни снижается еще больше. Кроме того, показано, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) при фенотипе H и блокаторов кальциевых каналов при фенотипе D имеет отрицательное значение. Следовательно, их назначение требует коррекции качества жизни (психотерапия, физические методы реабилитации и др.).

Пациентам с АГ фенотипа D из-за невысокой вероятности достижения целевого АД на терапии антигипертензивными препаратами целесообразно использовать немедикаментозные методы улучшения физической составляющей здоровья, психотерапию, адъювантные лекарственные средства, влияющие на сосудистую жесткость, психоэмоциональный статус (для устранения регуляторных нарушений, повышения адаптационного потенциала и улучшения качества жизни). Рекомендованы комбинированные препараты, в состав которых

входят ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики.

Пациенты с АГ фенотипа H могут использовать все рекомендованные гипотензивные средства. Однако при назначении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина следует помнить о потенциальном снижении на фоне их применения компонентов качества жизни, что должно корректироваться с помощью физических и психотерапевтических методов реабилитации.

Таким образом, метод КАСПАД открывает новые возможности в функциональной диагностике и клинической медицине. Применение метода КАСПАД позволяет выявлять клинически латентные нарушения гемодинамики у нормотензивных лиц (дисфункциональные фенотипы), индивидуализировать лечение пациентов с АГ с учетом фенотипа, расширять возможности других методов функциональной диагностики, при которых измеряется АД (СМАД, нагрузочные пробы и др.). Метод определения гемодинамического фенотипа утвержден инструкцией Минздрава Республики Беларусь от 14 декабря 2018 г. № 171-1218. ☞



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Фенотипы артериального давления у пациентов, перенесших COVID-19

Одним из проявлений постковидного синдрома у больных артериальной гипертензией может быть дестабилизация артериального давления (АД). Фенотипам АД у пациентов, перенесших COVID-19, был посвящен совместный доклад д.м.н., профессора кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Саратовского государственного медицинского университета (СГМУ) им. В.И. Разумовского Анны Юрьевны РЯБОВОЙ и ассистента кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии СГМУ им. В.И. Разумовского, заведующей отделением кардиологии Саратовской городской клинической больницы № 8 Татьяны Николаевны ГУЗЕНКО.

В настоящее время в мире зафиксировано значительное число пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Этим обусловлен интерес к изучению последствий заболевания, в том числе у больных артериальной гипертензией (АГ).

Результаты проведенных исследований отражают вероятность развития неконтролируемой АГ у пациентов как в период заболевания COVID-19, так и после перенесенной коронавирусной инфекции. Однако сведения об особенностях постковидного течения гипертонической болезни с учетом прошедшего после перенесенной коронавирусной инфекции времени немногочисленны. В связи с этим было проведено исследование, цель которого заключалась в уточнении клинико-диагностических особенностей АГ второй стадии у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой и среднетяжелой форме, с учетом прошедшего после болезни времени. Обследовано 116 пациентов, поступивших в кардиологическое отделение с неконтролируемой АГ, из них 96 человек имели подтвержденную перенесенную инфекцию COVID-19

легкой и среднетяжелой формы сроком более четырех недель до поступления. Контрольную группу составили 20 пациентов с АГ второй стадии, не болевшие COVID-19. С учетом времени, прошедшего после перенесенной коронавирусной инфекции, пациенты были разделены на две группы: первую – до 12 недель и вторую – свыше 12 недель.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Интерпретацию данных СМАД осуществляли на основании параметров с доказанной клинической и прогностической значимостью. Все пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию.

Анализ результатов клинического осмотра по ведущим симптомам выявил, что у всех пациентов, перенесших COVID-19 легкой и среднетяжелой формы, имели место жалобы астенического характера. У большинства пациентов, особенно у тех, у кого период после перенесенной инфекции составлял 4–12 недель, отмечались кардиалгия, снижение толерантности к физической

нагрузке, сердцебиение, нарушение сна, высокий уровень тревоги. Наиболее частыми коморбидными патологиями у перенесших коронавирусную инфекцию больных были сахарный диабет, ожирение и хроническая нефропатия.

В группах, перенесших COVID-19, получены достоверные по сравнению с группой контроля различия для большинства исследованных показателей СМАД. У пациентов, перенесших COVID-19, соотношение дневного и ночного систолического артериального давления было статистически значимо ниже, чем у не болевших COVID-19. Показатель суточного индекса артериального давления в первой группе (до 12 недель) был существенно ниже, чем во второй (более 12 недель). В группах пациентов, перенесших COVID-19, выявлены нон-дипперы. Наибольшее количество нон-дипперов определялось в первой группе (до 12 недель).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что перенесенная инфекция COVID-19 легкой и среднетяжелой формы, а также время, прошедшее после перенесенной инфекции, влияют на течение АГ второй стадии, изменяя ее фенотип. ☺

Эффекты наружной контрпульсации у больных с обострением хронической коронарогенной сердечной недостаточности после перенесенного COVID-19

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что COVID-19 является самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективности применения наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с обострением коронарогенной сердечной недостаточности вследствие перенесенного COVID-19 было посвящено выступление Ивана Васильевича ШАШЕНКОВА, ассистента кафедры фтизиатрии и пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя терапевтического отделения клиники Международного института психосоматического здоровья.

Несмотря на успехи современной кардиологии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), далеко не всегда удается достичь полного контроля над этими заболеваниями. Одним из средств дополнительного лечения и реабилитации пациентов с ИБС и ХСН является неинвазивный метод усиленной наружной контрпульсации (УНКП). В современных кардиотерапевтических комплексах УНКП реализует принцип «вспомогательного периферического сердца». Применение УНКП в качестве дополнительного средства включено в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению хронической коронарной болезни сердца 2019 г. В нашей стране УНКП входит в объединенные рекомендации Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского национального медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению сердечной недостаточности 2018 г. Кроме того, УНКП включена в рекомендации Минздрава России «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г. Воздействие УНКП обусловлено рядом гемодинамических, нейрогуморальных и биологических эффектов. Доказано позитивное влияние УНКП на функцию эндотелия. Улучшение перфузии жизненно важных орга-

нов, прежде всего сердца, на фоне применения УНКП объясняется развитием коллатерального кровотока и эффектом терапевтического ангиогенеза.

Сегодня накоплена достаточно обширная доказательная база эффективности и безопасности УНКП. И.В. Шашенков ознакомил коллег с результатами шестимесячного пилотного исследования, проведенного на базе Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова и клиники Международного института психосоматического здоровья. Цель исследования – оценить эффекты УНКП в качестве средства вспомогательной терапии коронарогенной сердечной недостаточности у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и обострившейся после COVID-19. Критерии включения: ХСН с признаками прогрессирования, подтвержденная ИБС как минимум с одним острым инфарктом миокарда в анамнезе, наличие в анамнезе задокументированного эпизода COVID-19.

В исследовании приняли участие 54 пациента с ХСН (44 мужчины и 10 женщин), средний возраст – 61 год. Они были рандомизированы в соотношении 2:1 на две группы. Пациенты основной группы получали 35-часовой курс УНКП с давлением воздействия 250–300 мм рт. ст., пациенты контрольной – sham-УНКП с дав-

лением 80 мм рт. ст. Все участники исследования также получали оптимальную базисную лекарственную терапию ХСН. Перед началом лечения, через месяц и полгода по завершении курса терапии каждому пациенту выполнены тест шестиминутной ходьбы и эхокардиография.

Согласно результатам, у всех пациентов основной группы отмечалось стойкое снижение функционального класса (ФК) СН. В частности, у 66% пациентов после завершения курса УНКП отсутствовали симптомы ХСН, у 84% имело место устойчивое снижение ФК СН. Важно, что у пациентов основной группы регистрировался устойчивый прирост фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В то же время в контрольной группе существенной динамики в отношении снижения ФК СН и прироста ФВЛЖ не наблюдалось. Ни один из участников исследования не умер в течение полугода наблюдения.

Таким образом, УНКП, добавленная к оптимальной базисной фармакотерапии ХСН и ИБС, ассоциируется с уменьшением ФК СН и приростом ФВЛЖ в течение как минимум полугода после окончания курса терапии у больных коронарогенной ХСН, обострившейся после COVID-19, и может рассматриваться как элемент комплексного лечения и реабилитации пациентов указанной группы. ☺



Гастроэнтерологические маски сердечно-сосудистых заболеваний

Профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., член-корреспондент РАН, генерал-майор медицинской службы в отставке Владимир Борисович СИМОНЕНКО затронул важную тему гастроэнтерологических масок сердечно-сосудистых заболеваний, подчеркнув, что в реальной клинической практике часто имеют место случаи патологий, протекающих с нетипичной симптоматикой.

В ряде случаев причины возникновения боли в животе носят нехирургический характер и не требуют оперативного вмешательства. К нехирургическим причинам относят ишемию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, перикардит, пневмонию, плеврит, тромбоэмболию легочной артерии, спонтанный пневмоторакс, почечную колику, ревматическую лихорадку, а также инфекционные заболевания, в частности COVID-19.

Основными опасными симптомами, требующими неотложной хирургической помощи, являются головокружение, слабость, апатия, обморок, артериальная гипотензия, тахикардия, лихорадка, повторная рвота, нарастающее увеличение объема живота, отсутствие отхождения газов, усиление боли в животе, напряжение мышц брюшной стенки, симптом Щеткина – Блюмберга.

Гастроэнтерологическая симптоматика может маскироваться под различные сердечно-сосудистые заболевания. В свою очередь эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭРБ), язвенная болезнь, иные поражения пищевода способны протекать с кардиальными симптомами. ГЭРБ – наиболее распространенное гастроэнтерологическое заболевание, обусловленное повреждением пищевода и смежных органов. Клиническая картина ГЭРБ характеризуется наличием дисфагии, ощущений кома в горле, болей в грудной клетке и эпигастриальной области с иррадиацией в ухо или нижнюю челюсть, изжоги. В ряде случаев схожесть симптоматики затрудняет дифференциальную диагностику между ГЭРБ и острым инфарктом миокарда и требует дополнительных исследований.

Встречаются и атипичные варианты язвенной болезни. Кардиалгический вариант язвенной болезни сопровождается болью в грудной клетке, нарушением ритма сердца и внутрисердечного проведения. Отсутствие своевременного лечения язвенной болезни может привести к тяжелым осложнениям: кровотечениям, перфорации, пенетрации и др. При этом клиническая картина желудочно-кишечного кровотечения может проявляться не только болью в эпигастриальной области, рвотой с кровью, черным дегтеобразным стулом, но и непрямыми общими симптомами – слабостью, головокружением, одышкой, учащенным сердцебиением, болью за грудиной.

Пациенты с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение подлежат немедленной госпитализации в хирургическое отделение. После обследования определяется тактика дальнейшего лечения. Прежде всего восстанавливают объем циркулирующей крови путем внутривенного введения крови, плазмы, тромбоцитарной массы. Кроме того, назначают соматостатин (октреотид), ранитидин, фамотидин, омепразол внутривенно. Одним из жизнеугрожающих осложнений язвенной болезни считается перфоративная язва. Для нее характерны такие симптомы, как «кинжальная» боль в эпигастриальной области или в области лопатки, тошнота, рвота, тахикардия, лейкоцитоз. Клинические проявления такого состояния можно принять за острый инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца.

Острый панкреатит – острое деструктивное поражение поджелудочной железы, обусловленное активацией ферментов внутри самой железы

с вовлечением перипанкреатических тканей или отдаленных органов. Среди типичных признаков острого панкреатита – интенсивная боль в эпигастрии с иррадиацией в спину, тошнота, рвота, лихорадка, тахикардия, одышка, гипотония. Не исключено развитие асцита, плеврального выпота, кишечной непроходимости, механической желтухи. Острый панкреатит требует экстренного лечения, поскольку при тяжелом течении в 20% случаев возможен летальный исход. Иногда опоясывающая, иррадирующая в спину, за грудину боль при остром панкреатите трактуется как признак инфаркта миокарда. Для уточнения диагноза необходимо применять методы инструментальной диагностики. В первую очередь нужно исключить в качестве причинного фактора острого состояния заболевания сердечно-сосудистой системы, провести дифференциальный диагноз между острым панкреатитом и инфарктом миокарда. Прежде всего проводят электрокардиограмму, а также ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, обзорную рентгенографию, рентгенографию грудной клетки.

Профессор В.Б. Симоненко подчеркнул, что в реальной клинической практике встречаются сложные случаи заболеваний, протекающих с нетипичной симптоматикой. Поздняя диагностика и отсроченное лечение ухудшают прогноз пациентов. Для правильной постановки диагноза и своевременного назначения адекватной терапии необходимо тщательно анализировать симптомы заболевания, данные анамнеза, осмотра и результаты дополнительного обследования. ☺

КОНСИЛАР-Д24

рампиприл + индапамид

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И ИНДАПАМИДА¹ ДЛЯ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ²

- ▶ Контроль АД 24 часа²
- ▶ Достижение индивидуального целевого АД у 90% пациентов старше 65 лет³
- ▶ Доказанная органопротекция у пациентов высокого СС-риска⁴



2,5 мг рамиприла
0,625 мг индапамида

5 мг рамиприла
1,25 мг индапамида

30 и 60 капсул в упаковке

1 Патент на изобретение №2618471.

2 Инструкция по медицинскому применению.

3 Конради А.О., Галявич А.С. и другие «Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с АГ по данным программы КОНСОНАНС» Российский кардиологический журнал 2021; 26(9), стр.73-84.

4 The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000 Mar;1(1):18-20. doi: 10.3317/jraas.2000.002.

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



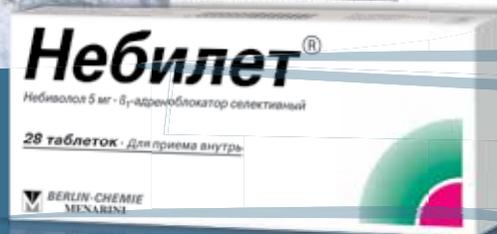
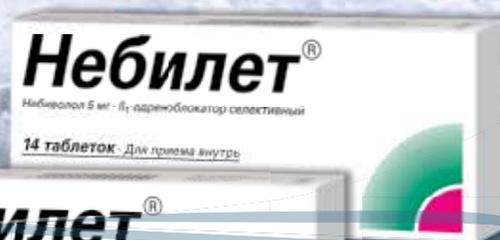
Эффективное снижение АД²



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 флоксапином, 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.